(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 034119 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.30

(21) Номер заявки
201790108

(22) Дата подачи заявки
2015.06.30

(51) Int. Cl. ***A61K 31/44*** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01)

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

(31) **62/019,756; 62/185,678**
(32) **2014.07.01; 2015.06.28**
(33) **US**
(43) **2017.07.31**
(86) **PCT/US2015/038712**
(87) **WO 2016/004136 2016.01.07**

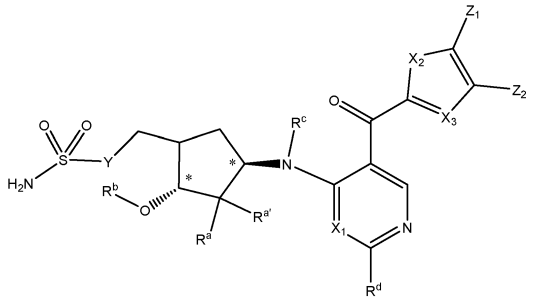
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИЛЛЕННИУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Даффи Мэттью О., Ингланд Дилан, Фриз Скотт, Ху Чжигэнь, Лэнгстон Стивен П., Макинтайр Чарльз, Мизутани Хиротаке (US), Оно Кодзи (JP), Сюй Хе (US)

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

(56) US-A1-20080051404
US-A1-20120258927
US-A1-20130150388
WO-A2-2015002994

(57) Описываются химические соединения, которые представляют собой соединения формулы (I)



(I);

или их фармацевтически приемлемые соли, где Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе; и стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную конфигурацию. Химические соединения в соответствии с данным изобретением могут быть пригодными в качестве ингибиторов SUMO-активирующего фермента (SAE). Дополнительно представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с данным изобретением, и способы применения указанных композиций при лечении пролиферативных, воспалительных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний или расстройств.

034119 B1

034119 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данное изобретение заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/019756, поданной 1 июля 2014 г., и предварительной заявке на патент США № 62/185678, поданной 28 июня 2015 г., каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

Небольшой убиквитин-подобный модификатор (SUMO) является членом семейства убиквитин-подобных белков (Ubi), 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 Yen, 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., Botting, 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). Дополнительная изоформа, SUMO4, встречается в клетках печени, лимфатических узлов и селезенки, но возможность связывания SUMO4 с клеточными белками неизвестна.

SUMO1, SUMO2 и SUMO3 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 цистеиновым остатком в SAE2. Затем SUMO переходит с E1 на цистеиновый остаток SUMO-конъюгирующего фермента (E2), UBC9. В отличие от каскада Ub, который содержит множество ферментов E2, Ubc9 представляет собой в настоящее время единственный известный конъюгирующий фермент для SUMO, который работает с белками SUMO1, SUMO2 и SUMO3. 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.A. и Wotton, D. 2003. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3. Cell. 113(1):127-37). После присоединения к клеточным мишеням SUMO модулирует функцию, субклеточную локализацию, образование комплексов и/или стабильность субстратных белков (Muller, 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 1 кВ, тем самым отрицательно регулируя активацию NF-κB (Desterro, J.M., Rodriguez, M.S., Hay, R.T. 1998. SUMO-1 modification of IkappaBalpha inhibits NF-kappaB activation. Mol. Cell. 2(2):233-9). Описано, что сумоилирование играет важную роль в транскрипции, демонстрируя и репрессирующий, и стимулирующий эффект. 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 транс-

крипционную 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 в 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.

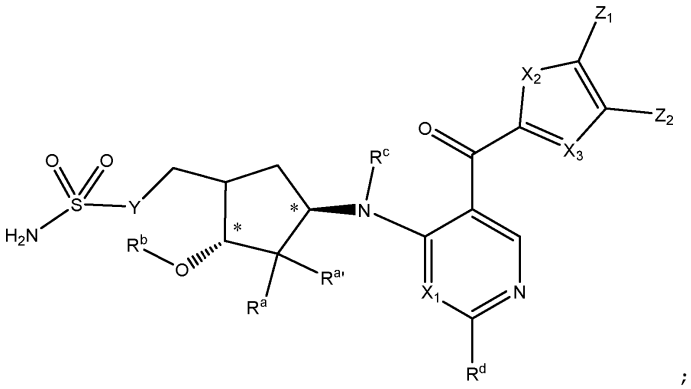
Измененная экспрессия компонентов каскада SAE описана при различных типах рака (Moschos, S.J., Jukic, D.M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S.F., Fayewicz, S.L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R. и Becker, D. 2010. Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues. Hum Pathol. 41(9):1286-980); включая множественную миелому (Driscoll, J.J., Pelluru, D., Lef kiMMiatis, 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; Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F.X., Rudelius, M., Laitinen, I., Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J.A., Cleveland, J.L., и Keller, U. 2014. Myc-induced SUMOylation is a therapeutic vulnerability for B-cell lymphoma. Blood. 124(13):2081-90). 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 сумоилирование 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.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения, которые представляют собой ингибиторы SAE и, следовательно, пригодны для лечения пролиферативных, воспалительных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных расстройств. Химические соединения или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему описанию представлены формулой (I)



(I) ;

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

Y представляет собой -O-, $-CH_2-$ или -N(H)-;

R^a представляет собой водород, фтор, $-NH_2$ или гидроксил;

$R^{a'}$ представляет собой водород или фтор при условии что, если R^a представляет собой $-NH_2$ или гидроксил, $R^{a'}$ представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или вместе с кислородом, к которому он присоединен, образует пролекарство;

R^c представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

R^d представляет собой водород, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил;

X_1 представляет собой C(H), C(F) или N;

X_2 представляет собой S или O;

X_3 представляет собой $C(R^{x3})$ или N;

R^{x3} представляет собой водород, метил или галоген;

Z_1 представляет собой водород, галоген, циано, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ или $-S(O)^2-R^{z3}$;

R^{z3} представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-7-членный циклоалкил, необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил или необязательно замещенный C_{1-4}алкил;

где Z_1 не представляет собой водород, галоген, метил или циано, если Z_2 представляет собой водород или метил; и

(a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или необязательно замещенный 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный с

(i) необязательно замещенным 5-членным гетероарилом или необязательно замещенным 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы; или

(ii) необязательно замещенным 9-членным гетероарилом или необязательно замещенным 10-членным арилом или гетероарилом для образования трициклической группы; или

(b) Z_2 представляет собой L-R^e, где L представляет собой $-L_1-$, $-V_1-L_2-$ или $-L_1-V_1-L_2-$;

L_1 представляет собой C_{1-3}алкиленовую цепь, где 1 или 2 насыщенных атома углерода необязательно замещены (R^f)($R^{f'}$) и в которой необязательно присутствует одна или две степени ненасыщенности;

каждый R^f независимо представляет собой водород; гидроксил; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, OCH_3 или циклопропилом; $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; или вместе с $R^{f'}$ и атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $=CH_2$ или 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, включающий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла;

каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород; C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; или вместе с R^f и атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $=CH_2$ или 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, включающий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла; при этом, если R^f представляет собой гидроксил, $R^{f'}$ не представляет собой $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гид-

роксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом;

R^h и $R^{h'}$, каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4}алкил;

V_1 представляет собой -S-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)- или $-N(R^g)$-;

L_2 представляет собой C_{0-2}алкиленовую цепь, причем один насыщенный атом углерода необязательно замещен $(R^f)(R^{f'})$;

R^g представляет собой водород или C_{1-4}алкил;и

любой (i) R^e представляет собой водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или необязательно замещенный C_{1-4}алкил при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо;

OR (ii) R^e представляет собой кольцо, выбранное из необязательно замещенного 6-членного арила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-7-членного циклоалкила или необязательно замещенного 4-7-членного гетероциклила, который необязательно сконденсирован со вторым необязательно замещенным 6-членным арилом, необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом, необязательно замещенным 3-7-членным циклоалкилом или необязательно замещенным 4-7-членным гетероциклилом; или

Z_2 представляет собой водород.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена диаграмма XRPD соединения I-257b, Формы 1.

На фиг. 2 представлена диаграмма XRPD соединения I-263a, Формы 1.

На фиг. 3 представлена диаграмма XRPD соединения I-256b, Формы 1.

На фиг. 4 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для I-263a, Формы 1.

На фиг. 5 проиллюстрирована термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) для I-263a, Формы 1.

На фиг. 6 проиллюстрирован спектр Рамана для I-263a, Формы 1, включая данные в диапазоне от 500 до 3000 $см^{-1}$.

На фиг. 7 проиллюстрирован спектр Рамана для I-263a, Формы 1, включая данные в диапазоне от 200 до 1600 $см^{-1}$.

На фиг. 8 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для I-257b, Формы 1.

На фиг. 9 проиллюстрирована термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) для I-257b, Формы 1.

На фиг. 10 проиллюстрирован спектр Рамана для I-257b, Формы 1, включая данные в диапазоне от 500 до 3000 $см^{-1}$.

На фиг. 11 проиллюстрирован спектр Рамана для I-257b, Формы 1, включая данные в диапазоне от 200 до 1600 $см^{-1}$.

На фиг. 12 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для I-256b, Формы 1.

На фиг. 13 проиллюстрирована термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) для I-256b, Формы 1.

На фиг. 14 представлена диаграмма XRPD соединения I-263a, Формы 2.

На фиг. 15 представлена диаграмма XRPD соединения I-263a, Формы 3.

На фиг. 16 проиллюстрирована термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) для I-263a, Формы 3.

На фиг. 17 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для I-263a, Формы 3.

Подробное описание сущности изобретения

Соединения по 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 по 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, то 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 термин "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 более 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 (циклоалкил)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.

Термины "циклоалифатический", "карбоцикл", "карбоциклил", "карбоцикло" или "карбоциклический", используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, относятся 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", "карбоциклил", "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 алкоксигруппе, 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 перфорированные 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-2H-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 антраценил. 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 пи-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, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-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-2H-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, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, декагидрохино-

линил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и тиаморфолинил. Гетероциклильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, например моно-, би- или трициклической, например моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная 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. $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, такое как от 1 до 6, от 1 до 5, 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.

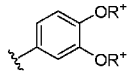
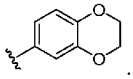
Для большей наглядности, все двухвалентные группы, описанные в настоящем документе, включая, например, алкиленовые цепи-линкеры, описанные выше, следует читать слева направо, с соответствующим чтением слева направо формулы или структуры, в которых возникает эта переменная.

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 ненасыщенного 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°, $-S(O)R°$, $-SO_2R°$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R°$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R°$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R°$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R°)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, где R^+ независимо представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную, циклоалифатическую или гетероциклильную группу или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют необязательно замещенное 5-7-членное арильное, гетероарильное, циклоалифатическое или гетероциклильное кольцо. Каждый R° представляет собой необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную, циклоалифатическую или гетероциклильную 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 ненасыщенного 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 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-N(R^+)S(O)_2R^+$; 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-оксидопиридил.

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-членной 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 изобретения 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^+  , 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.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также предназначены для включения всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм этой структуры, например R- и S-конфигурации каждого асимметричного центра, (Z)- и (E)-изомеры двойной связи и (Z)- и (E)-конформационные изомеры. Следовательно, в границы объема настоящего описания входят отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по настоящему изобретению. Если не указано иное, то в границы объема настоящего описания входят все таутомерные формы соединений, описанных в контексте настоящего документа. Кроме того, если не указано иное, то структуры, изображенные в настоящем документе, также предназначены для включения соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, где имеет место замена атома водорода дейтерием или тритием или замена атома углерода обогащенным ^{13}C- или ^{14}C-углеродом, также входят в границы объема настоящего описания. В качестве неограничивающего примера такие соединения пригодны в качестве аналитических инструментов или образцов биологических анализах.

Следует понимать, что если описанное соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, то настоящее описание охватывает один энантиомер ингибитора, не содержащий соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь этого ингибитора и смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Если смесь обогащена одним энантиомером относительно его оптических изомеров, то смесь содержит, например, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 50, 75, 90, 95, 99 или 99,5%.

Энантиомеры по настоящему описанию могут быть выделены по способам, известным специалистам в данной области техники, например путем образования диастереоизомерных солей, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией; путем образования диастереоизомерных производных или комплексов, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией, газожидкостной или жидкостной хроматографией; селективной реакцией одного энантиомера с энантиомер-специфичным реагентом, например ферментативной эстерификацией; или газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например на хиральной подложке, такой как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Если заданный энантиомер превращают в другое химическое вещество одним из способов разделения, описанных выше, необходима дополнительная стадия для высвобождения заданной энантиомерной формы. Альтернативно, конкретные энантиомеры могут быть синтезированы путем асимметричного синтеза, с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или путем превращения одного энантиомера в другой посредством асимметричного превращения.

Если описанное соединение имеет по меньшей мере два хиральных центра, то настоящее описание охватывает диастереомер, не содержащий других диастереомеров, пару диастереомеров, не содержащую других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен относительно другого диастереомера(ов), и смеси диастере-

омерных пар, в которых одна диастереомерная пара обогащена относительно другой диастереомерной пары(пар). Если смесь обогащена одним диастереомером или диастереомерной парой(ами) относительно других диастереомеров или диастереомерной пары(пар), то смесь является обогащенной изображенным или упоминаемым диастереомером или диастереомерной парой(ами) относительно других диастереомеров или диастереомерной пары(пар) указанного соединения, например молярный избыток составляет по меньшей мере 50, 75, 90, 95, 99 или 99,5%.

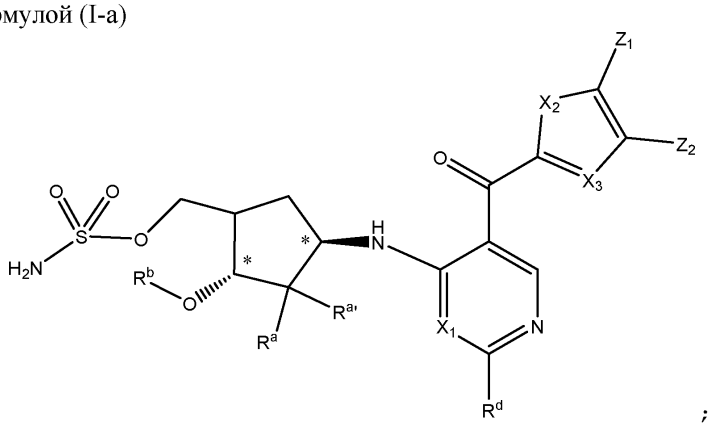
Диастереоизомерные пары могут быть разделены по способам, известным специалистам в данной области техники, например хроматографией или кристаллизацией, а отдельные энантиомеры в каждой паре могут быть разделены так, как описано выше. Конкретные способы хроматографического разделения диастереомерных пар предшественников, используемых при получении соединений, описанных в настоящем документе, представлены в примерах настоящего документа.

Во избежание разногласий для соединений, описанных в настоящем документе, если соединение представляет собой один диастереомер и известна абсолютная конфигурация хиральных центров, то указанное соединение отражает указанную конфигурацию у каждого стереохимического центра, например соединение I-43: {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

Если соединение представляет собой один диастереомер и известна абсолютная конфигурация у некоторых хиральных центров, но неизвестна у одного хирального центра, то название отражает две возможности, разделенные словом "или", например соединение I-1a: [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат.

Если соединение представляет собой смесь двух или более диастереомеров, то название отражает две или более возможности с применением слова "и" между названиями отдельных диастереомеров, составляющих смесь, например соединение I-1: [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]-метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (I-a)

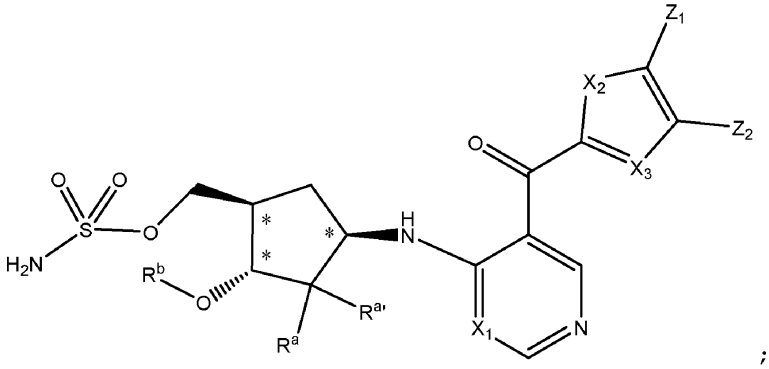


;

(I-a)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

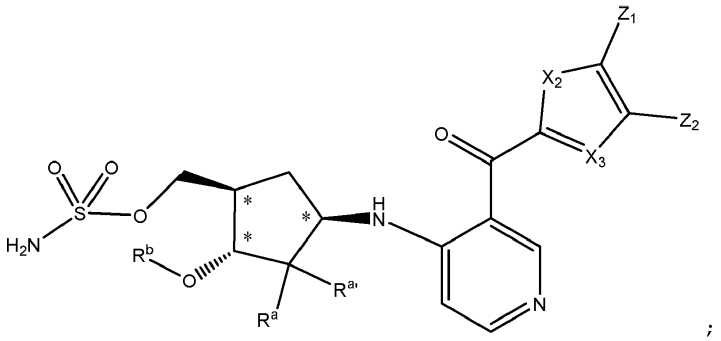
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (II)



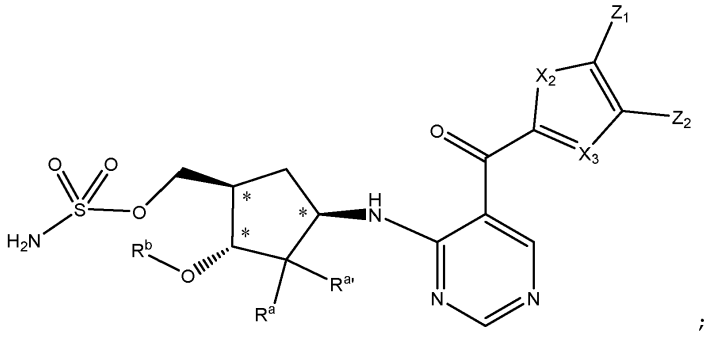
(*II*)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, X_2, X_3, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (II-a) или (II-b):



(*II-a*)

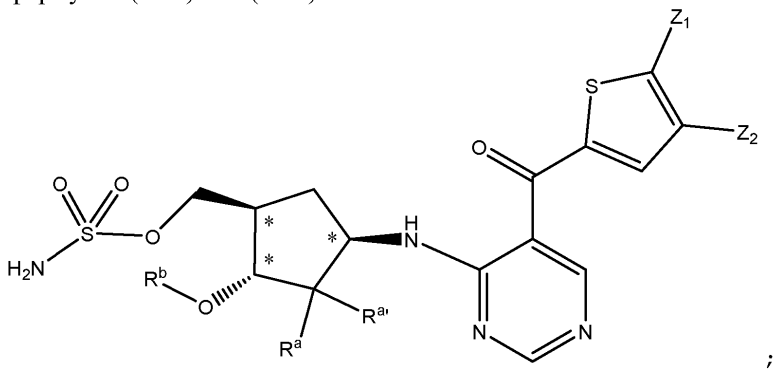


(*II-b*)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

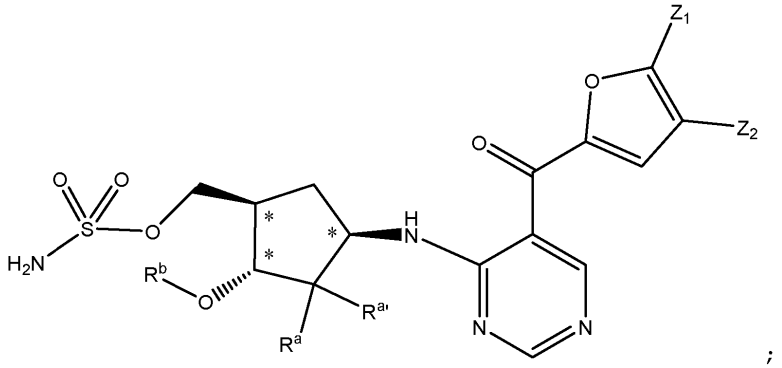
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (II-a), где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (II-b), где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (III-a) или (III-b):



;

(*III-a*)



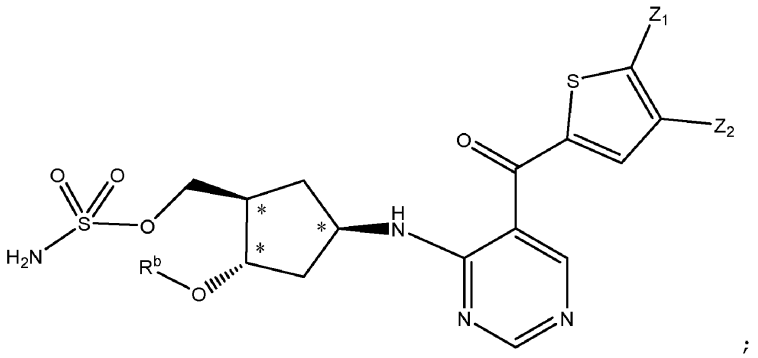
;

(*III-b*)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

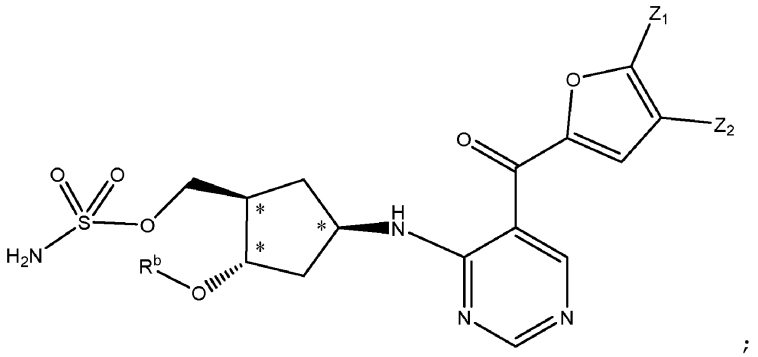
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (III-a), где R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (III-b), где R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (IV-a) или (IV-b):



;

(*IV-a*)



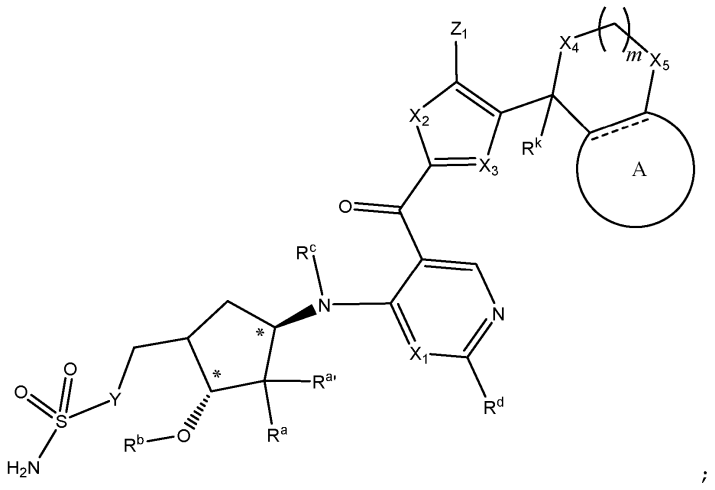
;

(*IV-b*)

где R^b, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IV-a), где R^b, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IV-b), где R^b, Z_1 и Z_2 имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (V)

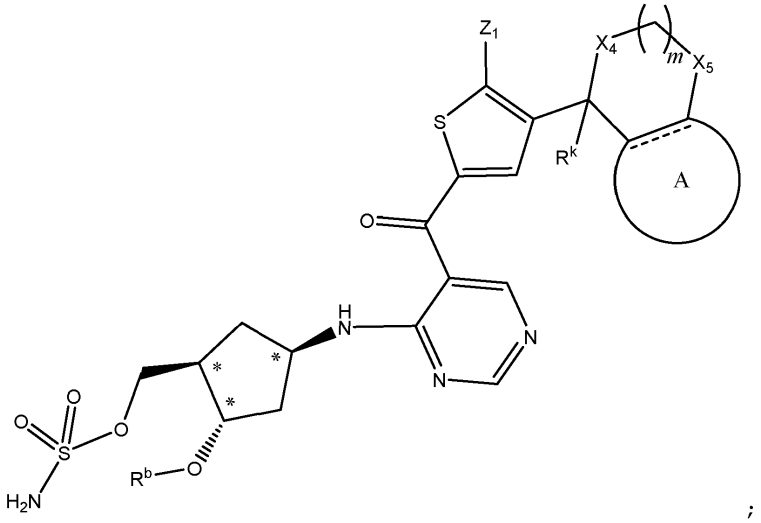


;

(*V*)

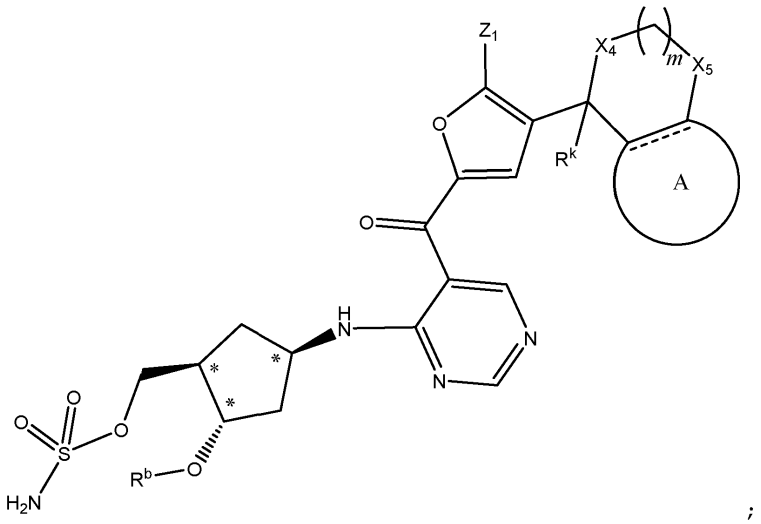
где пунктирные линии указывают на одинарную или двойную связь, и Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1, R^k, X_4, X_5, m и кольцо A имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (V-a) или (V-b):



;

(V-a)



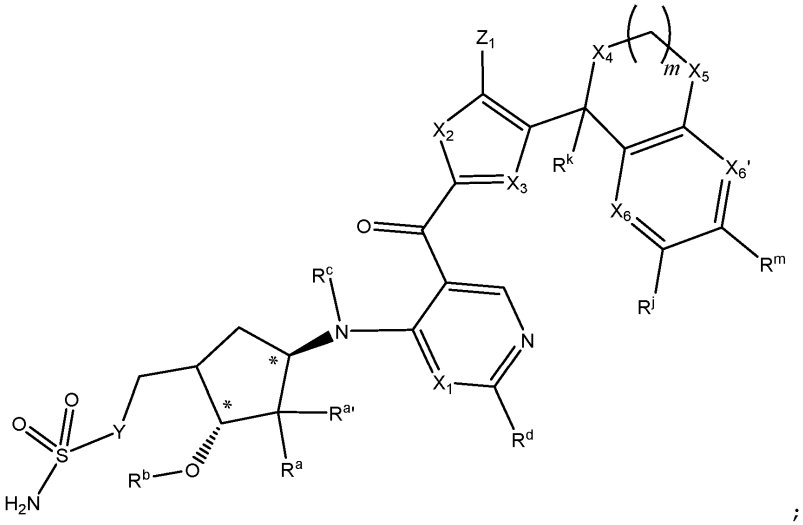
;

(V-b)

где пунктирные линии указывают на одинарную или двойную связь, и R^b, Z_1, R^k, X_4, X_5, m и кольцо A имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (V-a), где R^b, Z_1, R^k, X_4, X_5, m и кольцо A имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (V-b), где R^b, Z_1, R^k, X_4, X_5, m и кольцо A имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (VI)

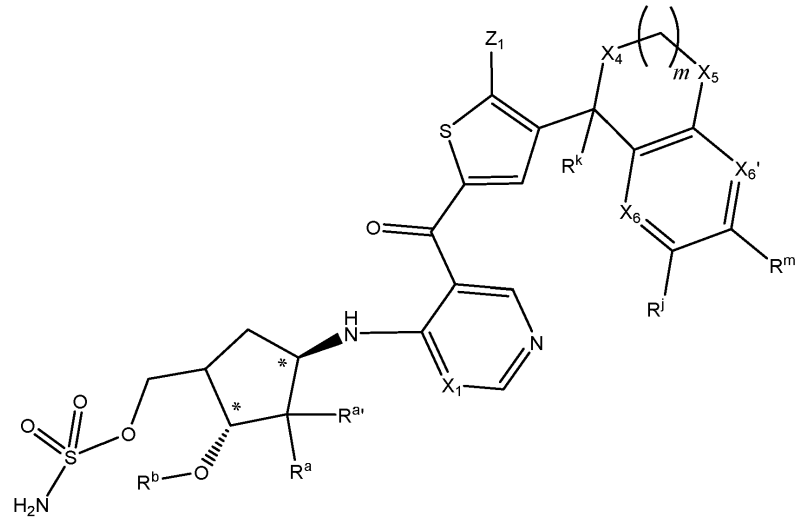


;

(*VI*)

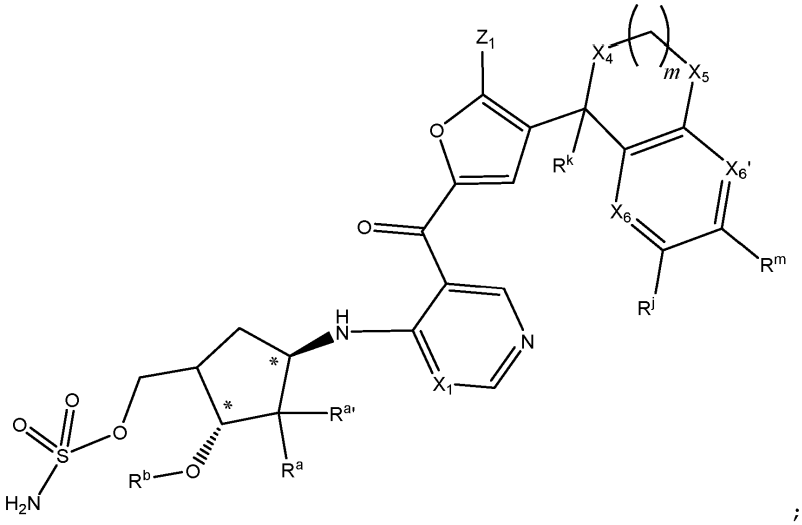
где Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1, R^k, X_4, X_5, m, X_6, $X_{6'}$, R^j и R^m имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (VI-a) или (VI-b):



;

(*VI-a*)

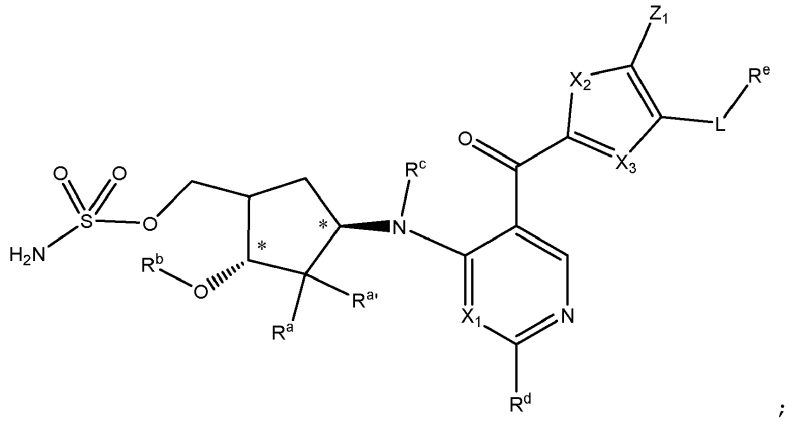


(*VI-b*)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, Z_1, R^k, X_4, X_5, m, X_6, $X_{6'}$, R^J и R^m имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (VI-a), где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, Z_1, R^k, X_4, X_5, m, X_6, $X_{6'}$, R^j и R^m имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (VI-b), где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, Z_1, R^k, X_4, X_5, m, X_6, $X_{6'}$, R^j и R^m имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

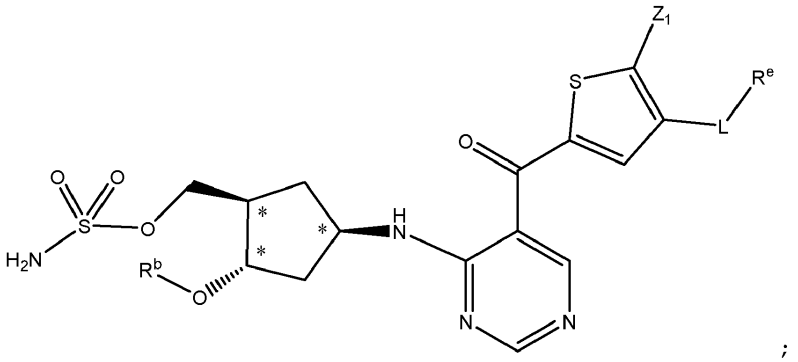
В некоторых вариантах реализации соединение у формулы (I) представлено формулой (VII)



(*VII*)

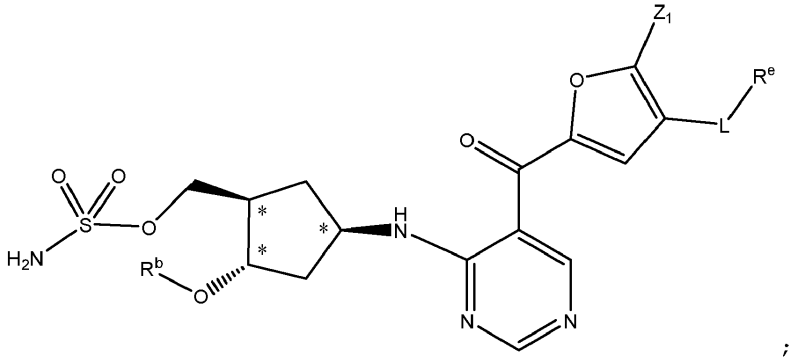
где R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, R^d, Z_1, X_2, X_3, L, и R^e имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (VII-a) или (VII-Ib):



;

(*VII-a*)



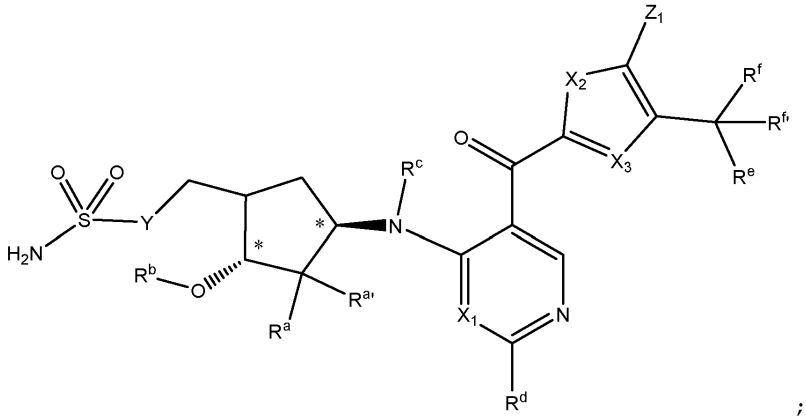
;

(*VII-b*)

где R^b, Z_1, L и R^e имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (VII-a), где R^b, Z_1, L и R^e имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (VII-b), где R^b, Z_1, L и R^e имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (VIII)

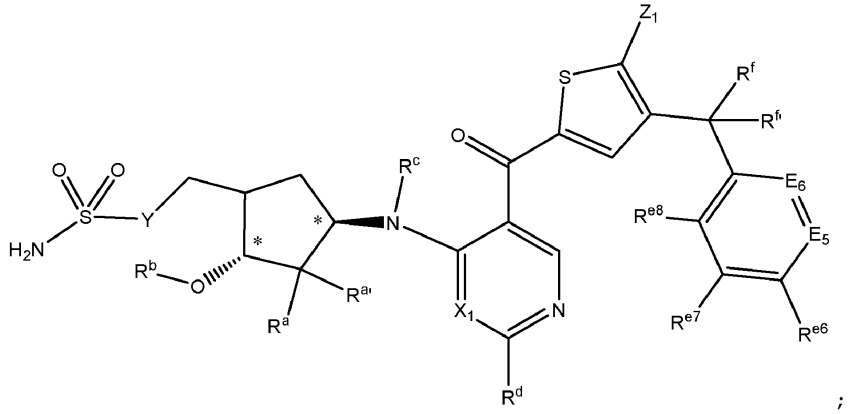


;

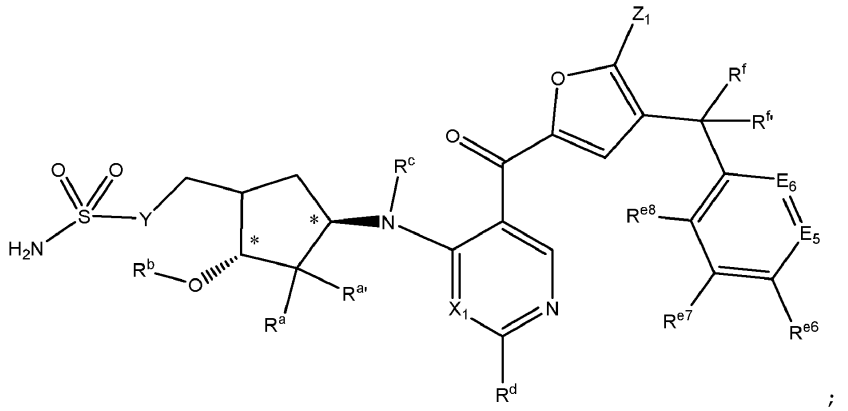
(*VIII*)

где Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1, R^f, $R^{f'}$ и R^e имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (VIII-a) или (VIII-b):



(*VIII-a*)

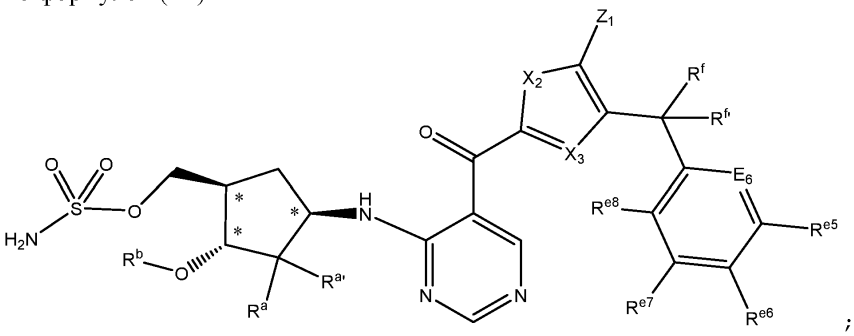


(*VIII-b*)

где Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, R^c, R^d, Z_1, R^f, $R^{f'}$, E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (VIII-a), где Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, R^c, R^d, Z_1, R^f, $R^{f'}$, E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (VIII-b), где Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, R^c, R^d, Z_1, R^f, $R^{f'}$, E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

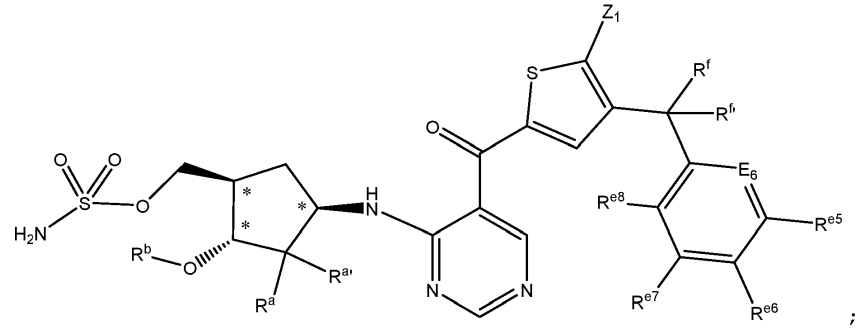
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (IX)



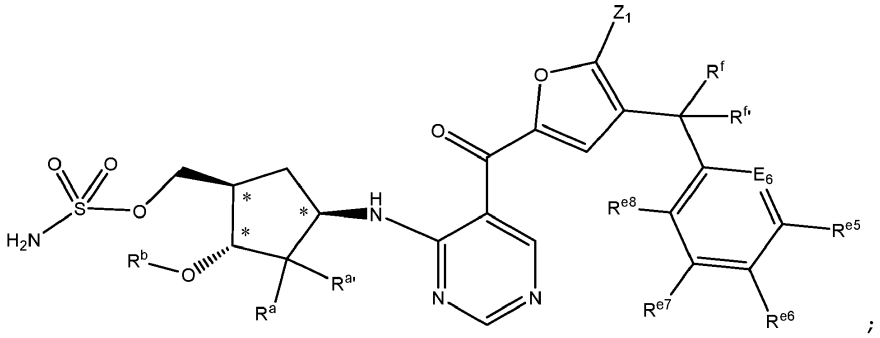
(*IX*)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (IX-a) или (IX-b):



(*IX-a*)



(*IX-b*)

где R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IX-a), где R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IX-b), где R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе, а стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

Следующие значения описаны для любой формулы (I), (I-a), (II), (II-a), (II-b), (III-a), (III-b), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a), (V-b), (VI), (VI-a), (VI-b), (VII), (VII-a), (VII-b), (VIII), (VIII-a), (VIII-b), (IX), (IX-a) или (IX-b).

В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой -O-, $-CH_2-$, или -N(H)-. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой -N(H)-.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой водород, фтор, $-NH_2$ или -OH. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой водород, фтор или -OH. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой водород или -OH. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой -OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{a'}$ представляет собой водород или фтор; при условии, что если R^a представляет собой $-NH_2$ или -OH, $R^{a'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{a'}$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой водород и $R^{a'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой фтор и $R^{a'}$ представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой $-NH_2$ и $R^{a'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой водород и $R^{a'}$ представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой -OH и $R^{a'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой фтор или водород, и $R^{a'}$ представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^c представляет собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^c представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^c представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^d представляет собой водород, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^d представляет собой водород, фтор, хлор или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^d представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_1 представляет собой C(H), C(F) или N. В некоторых вариантах реализации изобретения X_1 представляет собой C(H) или N. В некоторых вариантах реализации изобретения X_1 представляет собой C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения X_1 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_2 представляет собой S или O. В некоторых вариантах реализации изобретения X_2 представляет собой S. В некоторых вариантах реализации изобретения X_2 представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_3 представляет собой $C(R^{x3})$ или N, где R^{x3} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_3 представляет собой $C(R^{x3})$, где R^{x3} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_3 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения X_3 представляет собой C(H).

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x3} представляет собой водород, метил или галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x3} представляет собой водород, метил, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x3} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x3} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой водород, галоген, циано, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, или $-S(O)_2-R^{z3}$, где R^{z3} имеет значение, описанное в настоящем документе, и где Z_1 не представляет собой водород, галоген, метил или циано, в случае, если Z_2 представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой водород; галоген; циано; фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными атомами галогена; 5-7-членный циклоалкил или гетероциклил, необязательно сконденсированный с 6-членным арилом, где 5-7-членный циклоалкил или гетероциклил, необязательно сконденсированный с 6-членным арилом, необязательно замещены одним или более независимо выбранными атомами галогена; C_{1-4}фторалкил или C_{1-4}алкильную группу, необязательно замещенную одним или более гидроксилом, C_{1-4}алкокси, фенилом, необязательно замещенным одним или более независимо выбранными атомами галогена, 5- или 6-членный циклоалкил, 5- или 6-членный гетероциклил, или $-N(R^{z5})_2$; где каждый R^{z5} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и где Z_1 не представляет собой водород, галоген, метил или циано в случае, если Z_2 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой фенил, галогенфенил или 5-7-членный циклоалкил или гетероциклил, необязательно сконденсированный с 6-членным арилом, где 5-7-членный циклоалкил или гетероциклил, необязательно сконденсированный с 6-членным арилом, необязательно замещены одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой C_{1-4}алкильную группу, (i) замещенную одним или более фенилом, галогенфенилом, 5- или 6-членным циклоалкилом или гетероциклилом и (ii) необязательно замещенную одним или более гидроксилом, $-O-C_{1-4}$алкилом, галогеном, C_{1-4}алкилом, ацетилом, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, циано, $-N(R^{z5})_2$, $-CH_2NH_2$, $-CO_2H$ или $-CF_3$, где каждый R^{z5} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой водород; галоген; циано или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, C_{1-4}алкокси, $-N(R^{z5})_2$ или фенилом, необязательно замещенным одним или более независимо выбранными атомами галогена, где каждый R^{z5} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе; где Z_1 не представляет собой водород, галоген, метил или циано в случае, если Z_2 представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой водород, хлор или метил и Z_2 не представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой водород и Z_2 не представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой хлор и Z_2 не представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_1 представляет собой метил и Z_2 не представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-7-членный циклоалкил, необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил или необязательно замещенный C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых необязательно замещен n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен одним или более независимо выбранными R^{z4}, где каждый R^{z4} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых необязательно замещен от одного до трех независимо выбранных R^{z4}, где каждый R^{z4} независимо имеет значение, описанное в на-

стоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен от одного до двух независимо выбранными R^{z4}, где каждый R^{z4} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен одним R^{z4}, где R^{z4} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен от одного до трех R^{z4}, где каждый R^{z4} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен одним R^{z4}, где R^{z4} имеет значение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{z4} представляет собой независимо гидроксил, галоген, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, 5- или 6-членный циклоалкил или гетероциклил или фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными атомами галогена, где каждый R^{z5} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^{z6} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{z4} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-4}алкил или C_{1-4}фторалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{z4} 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 некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{z4} независимо представляет собой хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, дифторметокси, трифторметокси, этин, циклопропил или фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{z4} независимо представляет собой хлор, бром, фтор, метил, этил или трифторметил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{z4} независимо представляет собой хлор, бром, йод или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{z5} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{z5} независимо представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z5} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z5} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{z5} представляет собой независимо метил или этил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z6} представляет собой C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z6} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z6} представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах реализации изобретения:

(a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или необязательно замещенный 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный с

(i) необязательно замещенным 5-членным гетероарилом или необязательно замещенным 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы или

(ii) необязательно замещенным 9-членным гетероарилом или необязательно замещенным 10-членным арилом или гетероарилом для образования трициклической группы; или

(b) Z_2 представляет собой L-R^e, где L и R^e имеют значения, описанные в настоящем документе; или

(c) Z_2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения:

(a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный

(i) с 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы; или

(ii) с 9-членным гетероарилом или 10-членным арилом или гетероарилом для образования трициклической группы, где кольцевая система необязательно замещена n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе; или

(b) Z_2 представляет собой L-R^e, где L представляет собой $-L_1-$, $-V_1-L_2-$ или $-L_1-V_1-L_2-$;

R^e представляет собой

или (i) водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, галогеном или C_{1-4}алкилом, при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо;

или (ii) кольцо, выбранное из 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, которое необязательно сконденсировано со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, где R^e кольцо или кольца необязательно замещены n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе;

L_1 представляет собой C_{1-3}алкиленовую цепь, в которой один или два насыщенных атома углерода необязательно замещены $(R^f)(R^{f'})$ и в которой необязательно присутствует одна или две степени ненасыщенности;

V_1 представляет собой -S-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)- или $-N(R^g)$-, где R^g имеет значение, описанное в настоящем документе;

L_2 представляет собой C_{0-2}алкиленовую цепь, причем один насыщенный атом углерода необязательно замещен $(R^f)(R^{f'})$, где R^f и $R^{f'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения:

(a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный

(i) с 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы; или

(ii) с 9-членным гетероарилом или 10-членным арилом или гетероарилом для образования трициклической группы;

где кольцевая система необязательно замещена 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-S-C_{1-4}$алкила, $-S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила и кольцевая система необязательно замещена при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или 4-6-членным гетероциклом;

каждый случай R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый случай R^{z8} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

T_2 представляет собой C_1-C_2-алкиленовую цепь;

R^{z9} представляет собой циано, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$; или

(b) Z_2 представляет собой L-R^e, где

или (i) R^e представляет собой водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, галогеном или C_{1-4}алкилом, при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо;

или (ii) R^e представляет собой кольцо, выбранное из 6-членного арила, 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, который необязательно сконденсирован со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, причем R^e необязательно замещен 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $S-C_{1-4}$алкила, $S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила; и которое необязательно замещено при насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или спироциклическим 4-6-членным гетероциклом;

каждый случай R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый случай R^{z8} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

T_2 представляет собой C_1-C_2 алкиленовую цепь;и

R^{z9} представляет собой циано, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, (a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный с

(i) 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы; или

(ii) 9-членным гетероарилом или 10-членным арилом или гетероарилом для образования трициклической группы;

где кольцевая система необязательно замещена n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный с

(i) 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы или

(ii) 9-членным гетероарилом или 10-членным арилом или гетероарилом для образования трициклической группы;

где кольцевая система необязательно замещена 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-S-C_{1-4}$алкила, $-S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила,

3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила и кольцевая система необязательно замещена при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или 4-6-членным гетероциклом;

где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^{z8}, T_2, и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный с 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом для образования бициклической группы; где кольцевая система необязательно замещена 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, -S-C_{1-4}алкила, -S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила и кольцевая система необязательно замещена при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или спироциклическим 4-6-членным гетероциклом;

где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^{z8}, T_2, R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил, содержащий один атом N или атом O, сконденсированный с 6-членным арилом или гетероарильным кольцом для образования бициклической группы, где кольцевая система необязательно замещена 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, -S-C_{1-4}алкила, -S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила и кольцевая система необязательно замещена при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или 4-6-членным гетероциклом; где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^{z8}, T_2, и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z7} представляет собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z7} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z7} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z7} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z7} представляет собой метил или этил.

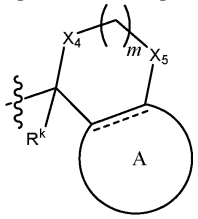
В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z8} представляет собой C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z8} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z8} представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах реализации изобретения T_2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-2}алкиленовую цепь. В некоторых вариантах реализации изобретения T_2 представляет собой C_1-C_2-алкиленовую цепь, необязательно замещенную й 0-3 независимыми случаями R^{t2}, где R^{t2} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения T_2 представляет собой C_{1-2}алкиленовую цепь. В некоторых вариантах реализации изобретения T_2 представляет собой $-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения T_2 представляет собой $-C(CH_3)_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения T_2 представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{t2} независимо представляет собой C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{t2} независимо представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{t2} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{z9} представляет собой циано, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$, где R^{z7} и R^{z8} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой



(a-i)

,

где X4, X5, Rk, m и кольцо A имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^k представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^k представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации изобретения R^k представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_4 представляет собой S, O или $N(R^{n4})$, где R^{n4} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_4 представляет собой O или $N(R^{n4})$, где R^{n4} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_4 представляет собой $N(R^{n4})$, где R^{n4} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_4 представляет собой O или N(H). В некоторых вариантах реализации изобретения X_4 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения X_4 представляет собой N(H).

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{n4} представляет собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{n4} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{n4} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_5 представляет собой O, C(O) или $C(R^{x5})(R^{x5'})$, где R^{x5} и $R^{x5'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_5 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения X_5 представляет собой $C(R^{x5})(R^{x5'})$. В некоторых вариантах реализации изобретения X_5 представляет собой CD_2. В некоторых вариантах реализации изобретения X_5 представляет собой O, C(O) или $C(R^{x5})(R^{x5'})$, где X_5 не представляет собой O, если X_4 представляет собой $N(R^{n4})$ или S. В некоторых вариантах реализации изобретения X_5 представляет собой CH_2.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_{1-4}алкил или R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический 3-6-членный карбоцикл или спироциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N или S. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород, фтор, гидроксил или C_{1-4}алкил или R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический 3-6-членный карбоцикл или спироциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N или S. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород, фтор, гидроксил или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород, фтор, хлор, гидроксил или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x5'}$ представляет собой водород, галоген или C_{1-4}алкил или R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический 3-6-членный карбоцикл или спироциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N, или S, где $R^{x5'}$ не представляет собой галоген, если R^{x5} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x5'}$ представляет собой водород, фтор или C_{1-4}алкил или R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический 3-6-членный карбоцикл или спироциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N или S, где $R^{x5'}$ не представляет собой галоген, если R^{x5} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x5'}$ представляет собой водород, фтор или C_{1-4}алкил, где $R^{x5'}$ не представляет собой фтор, если R^{x5} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x5'}$ представляет собой водород, фтор, хлор или метил, где $R^{x5'}$ не представляет собой фтор, если R^{x5} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x5'}$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород, галоген, гидроксил или C_{1-4}алкил и $R^{x5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород, фтор, хлор, гидроксил или метил и $R^{x5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород или метил и $R^{x5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой водород и $R^{x5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой фтор и $R^{x5'}$ представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} представляет собой метил и $R^{x5'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, спироциклический 3-6-членный карбоцикл или спироциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N или S. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический 3-6-членный карбоцикл. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x5} и $R^{x5'}$ независимо представляют собой водород или фтор или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

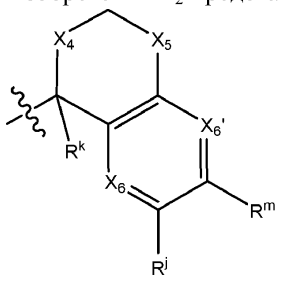
В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой сконденсированный 5-членный гетероарил или 6-членный арил или гетероарил и необязательно замещен 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, -S-C_{1-4}алкила, -S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гете-

роарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где R^{z7}, R^{z8}, T_2 и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой сконденсированный 6-членный арил или гетероарил, имеющий один гетероатом, и необязательно замещен 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, -S-C_{1-4}алкила, -S-C_{1-4}фторалкил, -$N(R^{z7})_2$, -$C(O)R^{z8}$, -$S(O)R^{z8}$, -$S(O)_2R^{z8}$, -$C(O)_2R^{z7}$, -$C(O)N(R^{z7})_2$, -$S(O)_2N(R^{z7})_2$, -$OC(O)N(R^{z7})_2$, -$N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, -$N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, -$N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где R^{z7}, R^{z8}, T_2 и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой сконденсированный 5-членный гетероарил или 6-членный арил или гетероарил и необязательно замещено 1-3 независимыми случаями хлора, брома, фтора, йода, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, циано, этина, циклопропила или фенила. В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой сконденсированный 6-членный арил или гетероарил и необязательно замещено 1-3 независимыми случаями хлора, брома, фтора, йода, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, циано, этина, циклопропила или фенила.

В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой сконденсированный фенил или пиридил и необязательно замещено 1-3 независимыми случаями хлора, брома, фтора, йода, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, циано, этина, циклопропила или фенила. В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой сконденсированный 6-членный арил или гетероарил и необязательно замещено 1-3 независимыми случаями хлора, брома, фтора, йода, метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметила, трифторметила, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, циано, диэтиламино, этина, циклопропила или фенила.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой

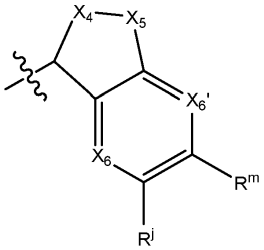


(*a-ii*)

,

где X_4, X_5, X_6, $X_{6'}$, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе.

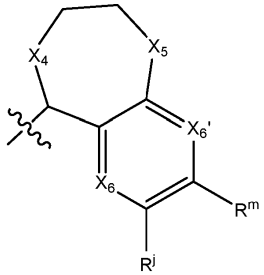
В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой



(*a-iii*)

,

или



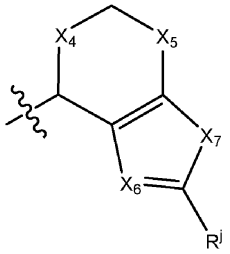
(*a-iv*)

,

где X_4, X_5, X_6, $X_{6'}$, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе.

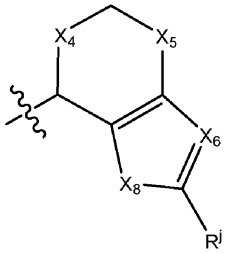
В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-III), где X_4, X_5, X_6, $X_{6'}$, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-iv), где X_4, X_5, X_6, $X_{6'}$, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z2 представляет собой



(a-v)

или

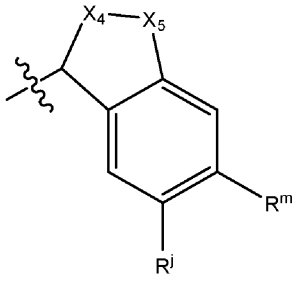


(a-vi),

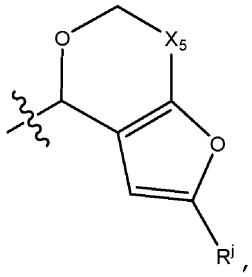
где X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-v), где X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-vi), где X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_7 представляет собой O или S. В некоторых вариантах реализации изобретения X_8 представляет собой S или N(H).

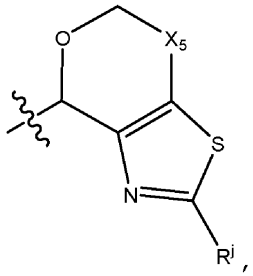
В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой



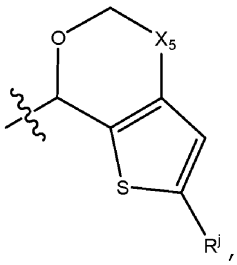
(a-vii),



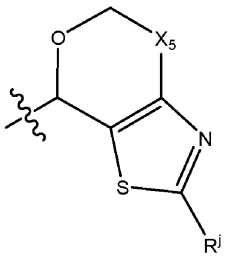
(a-viii),



(a-ix)

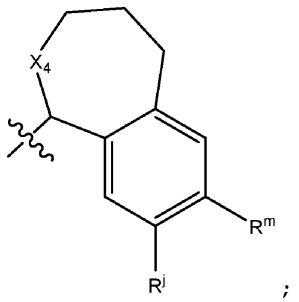


(a-x),



(a-xi)

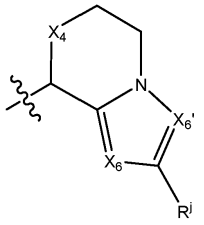
или



(a-xii),

где X_4, X_5, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-vii), где X_4, X_5, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-viii), где X_5 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-ix), где X_5 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-x), где X_5 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-xi), где X_5 и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой (a-xii), где X_4, R^m и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой



(a-xiii),

где X_4, X_6, $X_{6'}$ и R^j имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$, где R^{x6} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_6 представляет собой N или C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения X_6 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения X_6 представляет собой $C(R^{x6})$, где R^{x6} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_6 представляет собой C(H).

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород, хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, пропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, этин или циклопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород, фтор, хлор, бром, йод или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород, фтор, хлор или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения $X_{6'}$ представляет собой N или $C(R^{x6'})$, где $R^{x6'}$ имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения $X_{6'}$ представляет собой N или $C(R^{x6})$, где R^{x6} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения $X_{6'}$ представляет собой N или C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения $X_{6'}$ представляет собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения $X_{6'}$ представляет собой $C(R^{x6'})$, где $R^{x6'}$ имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения $X_{6'}$ представляет собой C(H).

В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, пропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, этин или циклопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, йод или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, фтор, хлор, бром, йод или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, фтор, хлор или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения $R^{x6'}$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород, хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, пропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, этин или циклопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой метил, этил, изопропил, водород, фтор, хлор, бром, циклопропил, $-C\equiv CH$ или $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород, фтор, хлор, бром, йод или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород, фтор, хлор или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой фтор, хлор или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^j представляет собой хлор.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$,

$-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород, хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, пропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, этин или циклопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород, фтор, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород, фтор, хлор, бром, йод или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород, фтор, хлор или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^m представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$; где по меньшей мере один из R^{x6}, R^{x7}, R^j и R^m представляет собой водород.

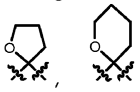
В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, или $-C\equiv CH$; где по меньшей мере два из R^{x6}, R^{x7}, R^j и R^m представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$; где по меньшей мере два из R^{x6}, R^{x7}, R^j и R^m представляют собой водород.

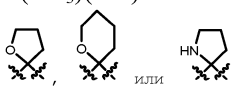
В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород; $R^{x6'}$ представляет собой водород; и R^j и R^m независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород; $R^{x6'}$ представляет собой водород и R^j и R^m независимо представляют собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород; $R^{x6'}$ представляет собой водород; R^m представляет собой водород и R^j представляет собой метил, этил, изопропил, водород, фтор, хлор, бром, циклопропил, $-C\equiv CH$ или $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{x6} представляет собой водород; $R^{x6'}$ представляет собой водород; R^m представляет собой водород и R^j представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 0-2. В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 1-2. В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 0-1. В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 0. В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 1. В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой $L-R^e$.

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-L_1-$, $-V_1-L_1-$ или $-L_1-V_1-L_2-$, где L_1, V_1 и L_2 имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$ или $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$, где R^f, $R^{f'}$ и R^g имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ или $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, где R^f, $R^{f'}$ и R^g имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(OH)(CH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(CH_3)(NH_2)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-S(O)-$,  .

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH(OH)-$ или $-C(OH)(CH_3)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH(NH_2)-$ или $-C(CH_3)(NH_2)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH(OH)-$ или $-CH(NH_2)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-C(CH_3)(OH)-$ или $-C(CH_3)(NH_2)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой  .

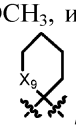
В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH(OH)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-C(OH)(CH_3)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH(NH_2)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-C(CH_3)(NH_2)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-S(O)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой  .

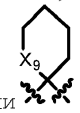
В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой  .

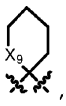
В некоторых вариантах реализации изобретения L_1 представляет собой C_{1-3}алкиленовую цепь, где 1 или 2 насыщенных атома углерода необязательно замещены $(R^f)(R^{f'})$ и в которой необязательно присутствует одна или две степени ненасыщенности, где R^f и $R^{f'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения L_1 представляет собой $-C(R^f)(R^{f'})-$, где R^f и $R^{f'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения L_1 представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения L_1 представляет собой  ,  ,  , или  .

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород; гидроксил; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; или вместе с $R^{f'}$ и атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=CH_2$, 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, включающий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, гидроксил, $-N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$, где R^h и $R^{h'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, гидроксил, $-N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют  ,  , или  , где X_9 имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, гидроксил, $-N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4}алкокси, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил или циклопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород; C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; или вместе с R^f и атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=CH_2$, 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла; где, если R^f представляет собой гидроксил, $R^{f'}$ не представляет собой $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$, или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла; или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют  ,  , или  , где X_9 имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил или циклопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый $R^{f'}$ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, гидроксил, $-N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$; и каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$, где по меньшей мере один из R^f и $R^{f'}$ содержит по меньшей мере один гетероатом; или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S, причем гетероатом необязательно расположен в непосредственной близости к четвертичному атому углерода гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации изобретения вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют  ,  , или  , где X_9 имеет значение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f $R^{f'}$ образуют  ,  ,  ,  ,  , или  .

В некоторых вариантах реализации изобретения вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют  , где X_9 имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f независимо представляет собой водород, гидроксил, $-N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4}алкокси, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$; и каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f и $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, C_{1-4}алкил или циклопропил или взятые вместе образуют $=CH_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f и $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^f и $R^{f'}$ независимо представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^h и $R^{h'}$, каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h и $R^{h'}$, каждый независимо, представляют собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h и $R^{h'}$, каждый, представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h представляет собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h представляет собой водород или C_{1-4}алкил и $R^{h'}$ представля-

ет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h представляет собой водород или метил и $R^{h'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^h представляет собой метил и $R^{h'}$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_9 представляет собой O, $N(R^h)$ или S, где R^h имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения X_9 представляет собой O, N(H), $N(CH_3)$ или S. В некоторых вариантах реализации изобретения X_9 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации изобретения X_9 представляет собой N(H). В некоторых вариантах реализации изобретения X_9 представляет собой $N(CH_3)$.

В некоторых вариантах реализации изобретения X_9 представляет собой S.

В некоторых вариантах реализации изобретения V_1 представляет собой -S-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)- или $-N(R^g)-$, где R^g имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения V_1 представляет собой -C(O)- или $-N(R^g)-$, где R^g имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения V_1 представляет собой -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения V_1 представляет собой -O-.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^g представляет собой водород или C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^g представляет собой водород, метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^g представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^g представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^g представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения L_2 представляет собой C_{0-2}алкиленовую цепь, где один насыщенный атом углерода необязательно замещен $(R^f)(R^{f'})$, где R^f и $R^{f'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения L_2 представляет собой $-C(R^f)(R^{f'})-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L_2 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L_2 представляет собой $-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения L_2 отсутствует.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой или (i) водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или необязательно замещенный C_{1-4}алкил при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо; OR (ii) R^e представляет собой кольцо, выбранное из необязательно замещенного 6-членного арила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-7-членного циклоалкила или необязательно замещенного 4-7-членного гетероциклила, который необязательно сконденсирован со вторым необязательно замещенным 6-членным арилом, необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом, необязательно замещенным 3-7-членным циклоалкилом или необязательно замещенным 4-7-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, галогеном или C_{1-4}алкилом, при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой гидроксил, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, галогеном или C_{1-4}алкилом.

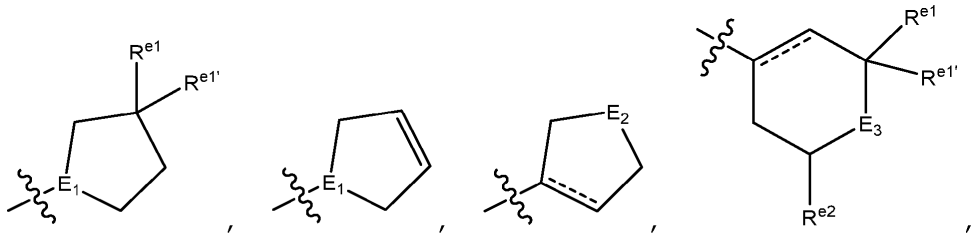
В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, которое необязательно сконденсировано со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, который необязательно замещен. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой кольцо, выбранное из 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, который необязательно сконденсирован со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, где кольцо или кольца R^e необязательно замещены n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой кольцо, выбранное из 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, который необязательно сконденсирован со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членнымй гетероциклилом, где кольцо или кольца R^e необязательно замещены 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $S-C_{1-4}$алкила, $S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила; и которое необязательно замещено при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или 4-6-членным гетероциклом, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^{z8}, T_2 и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой R^R, который необязательно замещен 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $S-C_{1-4}$алкила, $S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила; и которое необя-

зательно замещено при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или 4-6-членным гетероциклом, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^R, R^{z8}, T_2 и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 5-7-членное циклоалкильное кольцо или 5-7-членный гетероциклил, имеющий только один гетероатом, причем кольцо необязательно замещено. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 5-7-членное циклоалкильное кольцо или 5-7-членный гетероциклил, имеющий только один гетероатом, причем кольцо необязательно замещено n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 5-7-членное циклоалкильное кольцо или 5-7-членный гетероциклил, имеющий только один гетероатом, причем кольцо необязательно замещено 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, S-C_{1-4}алкила, S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила; и которое необязательно замещено при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или 4-6-членным гетероциклом, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе, и R^{z8}, T_2 и R^{z9} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой



(b-i) (b-ii) (b-iii) (b-iv)



(b-v) или (b-vi) ;

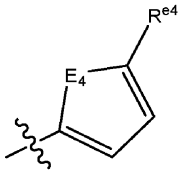
где E_1, E_2, E_3, E_3', R^{e1}, $R^{e1'}$ и R^{e2} имеют значения, описанные в настоящем документе, а пунктир обозначает одинарные или двойные связи.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-i), где E_1, R^{e1} и $R^{e1'}$ имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-ii), где E_1 имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-iii), где E_2 имеет значение, описанное в настоящем документе, а пунктир обозначает одинарные или двойные связи. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-iv), где E_3, R^{e1}, $R^{e1'}$ и R^{e2} имеют значения, описанные в настоящем документе, а пунктир обозначает одинарные или двойные связи. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-v), где E_3', R^{e1}, $R^{e1'}$ и R^{e2} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-vi), где R^{e1}, $R^{e1'}$ и R^{e2} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения E_1 представляет собой N или C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения E_2 представляет собой O, S или CH_2. В некоторых вариантах реализации изобретения E_3 представляет собой O, S, $N(R^{e3})$ или $C(H)(R^{e3})$, где R^{e3} имеет значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения E_3' представляет собой O, $N(R^{e3})$ или $C(H)(R^{e3})$, где R^{e3} имеет значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e1} и $R^{e1'}$, каждый независимо, представляют собой водород или фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e2} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e3} представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, который необязательно сконденсирован со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, где кольцо или кольца R^e

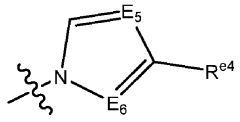
необязательно замещены. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, который необязательно сконденсирован со вторым 6-членным арилом, 5- 6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, где кольцо или кольца R^e необязательно замещены n случаями R^2, где n и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, который необязательно сконденсирован со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, где кольцо или кольца R^e необязательно замещены 1-3 независимыми случаями галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$ или 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, где каждый R^{z7} независимо имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен 1-3 независимыми случаями хлора, фтора, брома, йода, метила, этила, циано, циклопропила, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой



(b-vii)

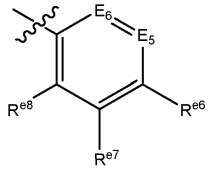
или



(b-viii);

где E_4, E_5, E_6 и R^{e4} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-vii), где E_4 и R^{e4} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой (b-viii), где E_5, E_6 и R^{e4} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^e представляет собой



(b-ix)

где E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения E_4 представляет собой S, O или $N(R^{n4})$, где R^{n4} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, E_4 представляет собой S или O. В некоторых вариантах реализации изобретения E_4 представляет собой S. В некоторых вариантах реализации изобретения E_4 представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e4} представляет собой водород, метил, хлор, фтор, бром, йод, циано, или $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e4} представляет собой водород, метил, хлор, фтор, циано или $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e4} представляет собой водород, метил, хлор или фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e4} представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e4} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения E_5 представляет собой N или $C(R^{e5})$, где R^{e5} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения E_5 представляет собой $C(R^{e5})$, где R^{e5} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения E_5 представляет собой N или C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения E_5 представляет собой C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения E_5 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e5} представляет собой водород, галоген, метил, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e5} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e5} представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e5} представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e5} представляет собой водород, метил, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e5} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения E_6 представляет собой N или C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения E_6 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения E_6 представляет собой C(H).

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород, галоген, метил, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород, метил, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e7} представляет собой водород, галоген, метил, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e7} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e7} представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e7} представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e7} представляет собой водород, метил, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e7} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e8} представляет собой водород, галоген, метил, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e8} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e8} представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e8} представляет собой водород, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e8} представляет собой водород, метил, фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e8} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} независимо представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$, или $-C\equiv CH$; причем по меньшей мере один из R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый из R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} независимо представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$; где по меньшей мере два из R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород, фтор или хлор; R^{e7} представляет собой водород, фтор или хлор и R^{e8} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$ или циано; где по меньшей мере один из R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{e6} представляет собой водород, фтор или хлор; R^{e7} представляет собой водород, фтор или хлор и R^{e8} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$ или циано; где по меньшей мере два из R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^R представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, фенил, нафтил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, индолизинил, имидазопиридил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензотиенил, бензофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензтиадиазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 4H-фуро[3,2-b]пирролил, пиразолопиримидинил, пуринил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидроизохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиенил, инданил, тетрагидроиндазолинил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил, тиоморфонилин, хинуклидинил, фенантридинил, тетрагидронафтил, оксодигидропиридил, индолинил, бензодиоксанил, хроманил, оксетанил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бициклогептанил, азабициклооктанил, оксабициклооктанил, бициклононил, бициклооктанил или адамантил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^R представляет собой фуранил, тиенил, фенил, нафтил, пиридил, бензотиенил, бензофуранил, циклогексил или циклогексенил.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения Z_2 представляет собой хлор и Z_1 не представляет собой водород, галоген, метил или циано.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^b представляет собой водород или вместе с кислородом, к которому он присоединен, образует пролекарство. В некоторых вариантах реализации изобретения R^b представляет собой водород или $-C(O)-R^{bx}$, где R^{bx} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^b представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^b представляет собой $-C(O)-R^{bx}$, где R^{bx} имеет значение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{bx} представляет собой C_{1-4}алкил, $-CH(R^{by})-NH_2$, пирролидин или $-L_b-OPO_3H_2$, где L_b и R^{by} имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{bx} представляет собой $-CH(R^{by})-NH_2$, где R^{by} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{bx} представляет

собой -L_b-OPO_3H_2, где L_b имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{bx} представляет собой C_{1-4}алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, фенилом, фенолилом, имидазолилом, карбоксилом, амино, гуанидино, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$ или индолилом. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, фенилом, карбоксилом, амино или $-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой C_{1-4}алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой метил, этил, изопропил, пропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой метил, этил, изопропил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{by} представляет собой изобутил.

В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой двухвалентный линкер, выбранный из C_{1-4}алкилена или $-(CH_2)_{n1}$-фенилена-$(CH_2)_{n2}$-, где n1 равен 0 или 1 и n2 равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой C_{1-4}алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой C_{1-4}метилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой C_{1-4}этилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой $-(CH_2)_{n1}$-фенилен-$(CH_2)_{n2}$-, где n1 равен 0 или 1 и n2 равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой -фенилен-$(CH_2)_{n2}$-, где n2 равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой $-CH_2$-фенилен-$(CH_2)_{n2}$-, где n2 равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой $-(CH_2)_{n1}$-фенилен-CH_2-, где n1 равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения L_b представляет собой $-(CH_2)_{n1}$-фенилен-$(CH_2)_{n2}$-, где n1 равен 0 или 1 и n2 равен 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одно, по меньшей мере два по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или все из следующих утверждений верны: Y представляет собой -O-; R^a представляет собой гидроксил; $R^{a'}$ представляет собой водород; R^c представляет собой водород; X_1 представляет собой N; R^d представляет собой водород или X_3 представляет собой C(H). В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одно по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или все из следующих утверждений верны: Y представляет собой -O-; R^a представляет собой водород; $R^{a'}$ представляет собой водород; R^c представляет собой водород; X_1 представляет собой N; R^d представляет собой водород или X_3 представляет собой C(H).

В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 1-5. В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 1-4. В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 1-3. В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 1-2. В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^2 независимо представляет собой $-R^{2a}$, $-T_3$-R^{2d}, $-T_3$-R^{2a} или $-V_2$-T_3-R^{2d}, где R^{2a}, T_3, R^{2d}, V_2 и T_3 имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^2 независимо представляет собой $-R^{2a}$ или T_3-R^{2a}, где R^{2a} и T_3 имеют значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^2 независимо представляет собой $-R^{2a}$, где R^{2a} имеет значение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^2 представляет собой независимо галоген, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, C_{1-6}алкил или C_{1-6}фторалкил, где R^{2b} и R^{2c} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{2a} независимо представляет собой галоген, -CN, $-NO_2$, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2c}$, $-S(O)_2R^{2c}$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-C(O)N(R^{2b})_2$, $-S(O)_2N(R^{2b})_2$, $-OC(O)N(R^{2b})_2$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2e})SO_2R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)OR^{2b}$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2b})_2$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2b})_2$ или $-Si(R^{2c})_3$ или C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил, где R^{2b}, R^{2c} и R^{2e} имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{2b} независимо представляет собой водород или группу, выбранную из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, 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 два случая R^{2b}, взятых вместе с атомом азоте, с которым они связаны, образуют 4-7-членный гетероциклил, имеющий 0-1 дополнительных гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{2c} независимо представляет собой группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, 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.

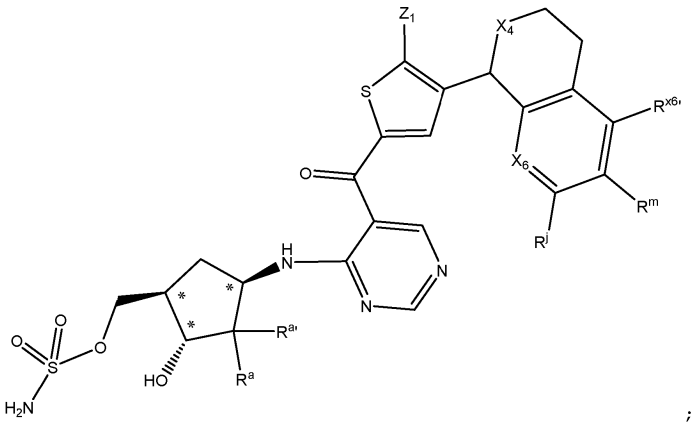
В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{2d} независимо представляет собой водород или группу, выбранную из 3-10-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай R^{2e} независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай V_2 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 $-C(O)N(R^{2e})-O-$, где R^{2e} имеет значение, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый случай T_3 представляет собой C_{1-6}алкиленовую цепь, причем алкиленовая цепь необязательно прервана $-N(R^4)-$, -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 где T_3 или его порция необязательно образует часть 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, где R^4 представляет собой водород или C_{1-4}алкильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение у формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (X-a)



(X-a)

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

R^a представляет собой водород и $R^{a'}$ представляет собой водород;

R^a представляет собой водород и $R^{a'}$ представляет собой фтор;

R^a представляет собой фтор и $R^{a'}$ представляет собой фтор или

R^a представляет собой OH и $R^{a'}$ представляет собой водород;

Z_1 представляет собой водород, галоген, циано, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ или $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен одним или более независимо выбранными R^{z4};

R^{z4} представляет собой гидроксил, галоген, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, 5- или 6-членный циклоалкил или гетероциклил или фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными атомами галогена;

каждый R^{z5} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

R^{z6} представляет собой C_{1-4}алкил;

X_4 представляет собой O или $N(R^{n4})$;

R^{n4} представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$;

каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где по меньшей мере один из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m представляет собой водород; и

каждый R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, непосредственно описанных выше, Z_1 представляет собой водород, галоген, циано или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, C_{1-4}алкокси, $-N(R^{z5})_2$ или фенилом, необязательно замещенным одним или более независимо выбранными атомами галогена;

X_4 представляет собой O или N(H);

X_6 представляет собой N или C(H);

$R^{x6'}$ представляет собой водород;

R^m представляет собой водород, фтор или хлор;

R^j представляет собой метил, этил, изопропил, водород, фтор, хлор, бром, циклопропил, -C≡CH или $-CF_3$.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения, химическое соединение представляет собой:

I-16a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-18b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-22b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-248a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-24a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-251a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-252b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-253a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-254b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-255b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-256b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

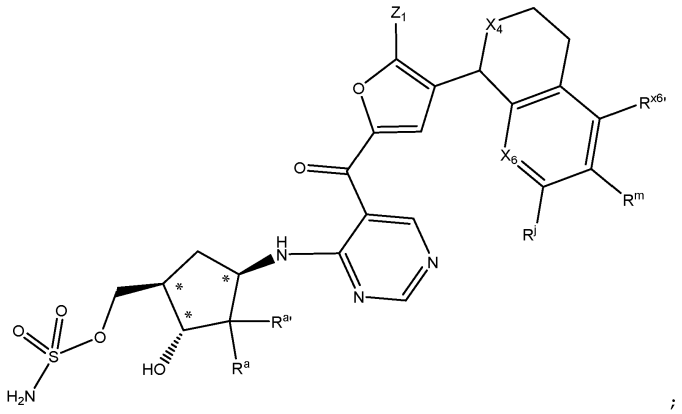
	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-258a	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;
I-259a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-261b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-263a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-264b	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-

	4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-266b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-268b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-269a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-270b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;
I-271a	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-277a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-282b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-285a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-6a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;
I-9a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представлено формулой (X-b)



;

(X-b)

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

R^a представляет собой водород и $R^{a'}$ представляет собой водород;

R^a представляет собой водород и $R^{a'}$ представляет собой фтор;

R^a представляет собой фтор и $R^{a'}$ представляет собой фтор или

R^a представляет собой OH и $R^{a'}$ представляет собой водород;

Z_1 представляет собой водород, галоген, циано, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ или $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, любой из которых может быть замещен одним или более независимо выбранными R^{z4};

R^{z4} представляет собой гидроксил, галоген, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, 5- или 6-членный циклоалкил, или гетероциклил, или фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными атомами галогена;

каждый R^{z5} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

R^{z6} представляет собой C_{1-4}алкил;

X_4 представляет собой O или $N(R^{n4})$;

R^{n4} представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$;

каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, где по меньшей мере один из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m представляет собой водород; и

каждый R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, непосредственно описанных выше, Z_1 представляет собой водород, галоген, циано или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, C_{1-4}алкокси, $-N(R^{z5})_2$ или фенилом, необязательно замещенным одним или более независимо выбранными атомами галогена;

X_4 представляет собой O или N(H);

X_6 представляет собой N или C(H);

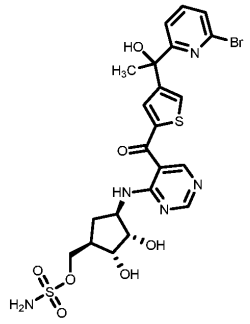
$R^{x6'}$ представляет собой водород;

R^m представляет собой водород, фтор или хлор;

R^j представляет собой метил, этил, изопропил, водород, фтор, хлор, бром, циклопропил, $-C\equiv CH$ или $-CF_3$.

Типичные примеры химических соединений формулы (I) продемонстрированы в табл. 1.

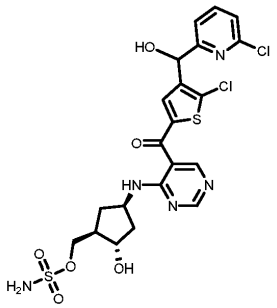
Таблица 1.



I-1

I-1a

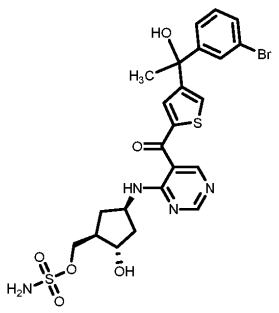
I-1b



I-2

I-2a

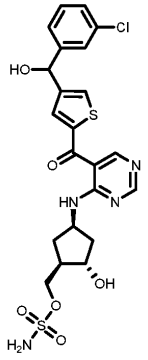
I-2b



I-3

I-3a

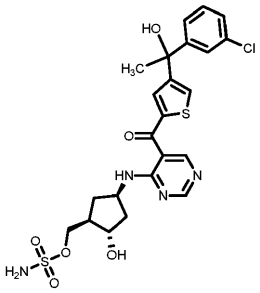
I-3b



I-4

I-4a

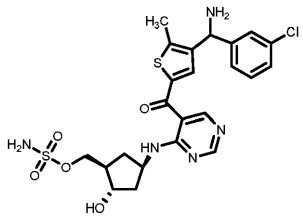
I-4b



I-5

I-5a

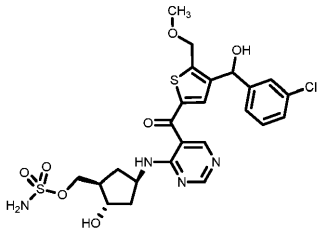
I-5b



I-6

I-6a

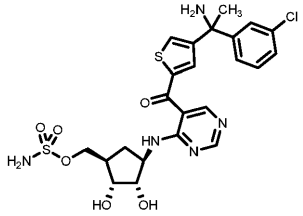
I-6b



I-7

I-7a

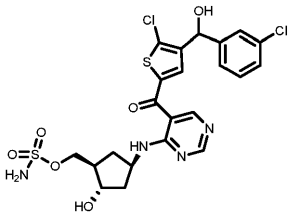
I-7b



I-8

I-8a

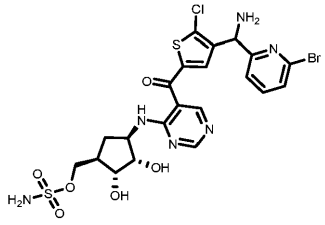
I-8b



I-9

I-9a

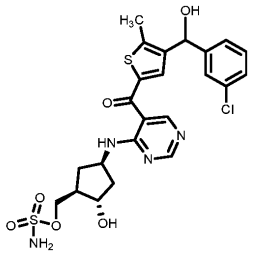
I-9b



I-10

I-10a

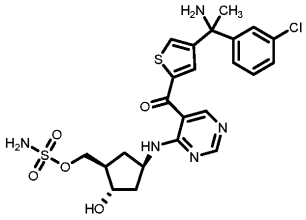
I-10b



I-11

I-11a

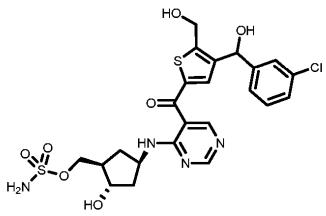
I-11b



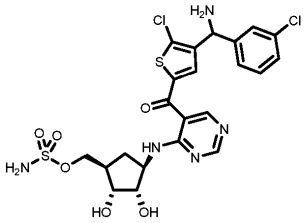
I-12

I-12a

I-12b

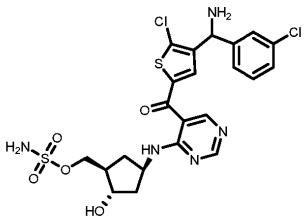


I-13



I-14a

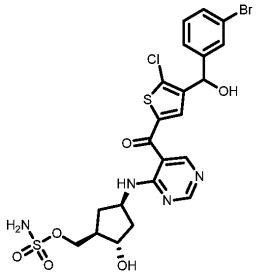
I-14b



I-15

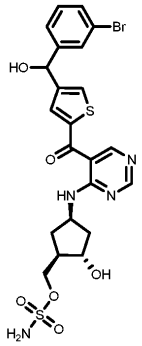
I-15a

I-15b

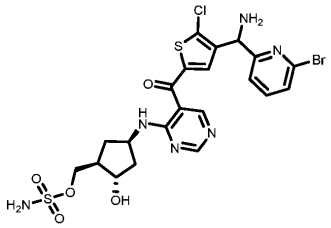


I-16a

I-16b



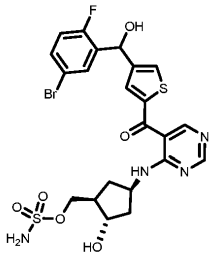
I-17



I-18

I-18a

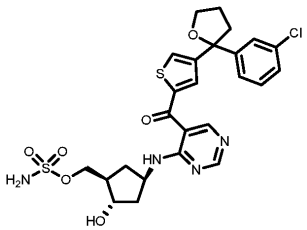
I-18b



I-19

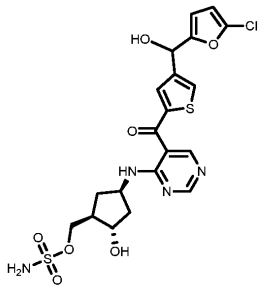
I-19a

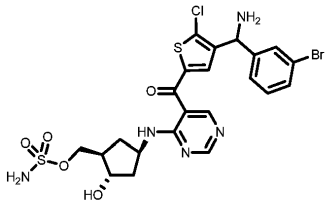
I-19b



I-20a

I-20b



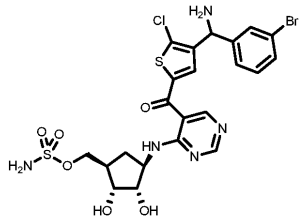


I-21

I-22

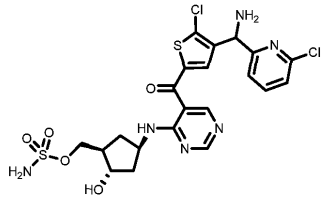
I-22a

I-22b



I-24a

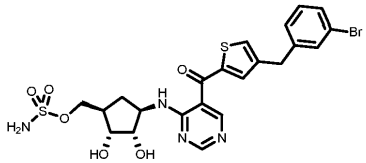
I-24b



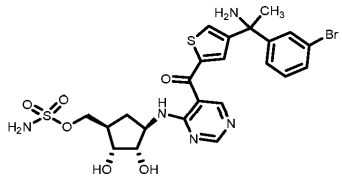
I-25

I-25a

I-25b

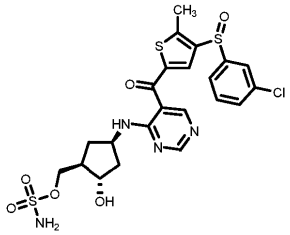


I-26



I-27a

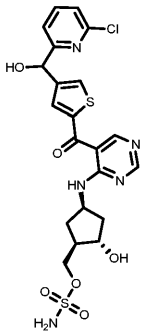
I-27b



I-28

I-28a

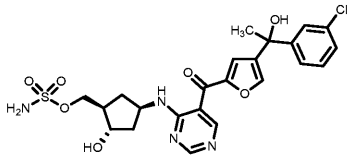
I-28b



I-29

I-29a

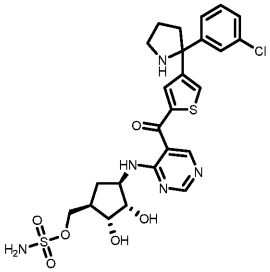
I-29b



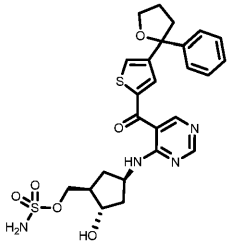
I-30

I-30a

I-30b



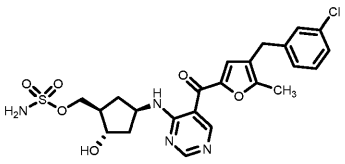
I-31



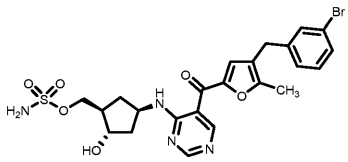
I-32

I-32a

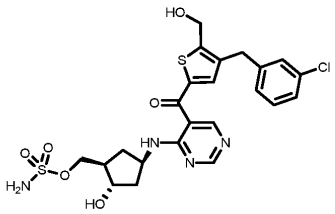
I-32b



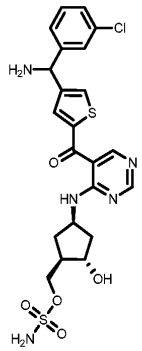
I-33



I-34



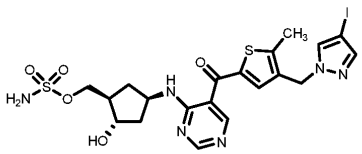
I-35



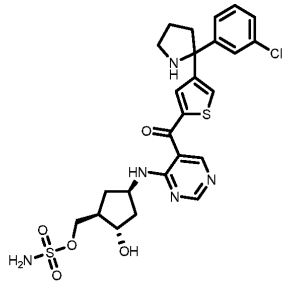
I-36

I-36a

I-36b



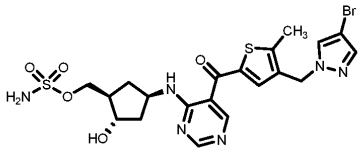
I-37



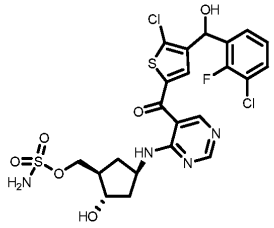
I-38

I-38a

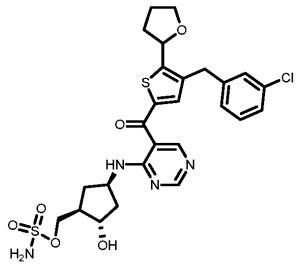
I-38b



I-39



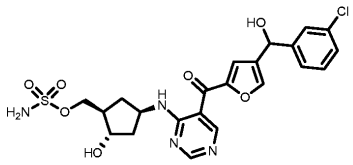
I-40



I-41

I-41a

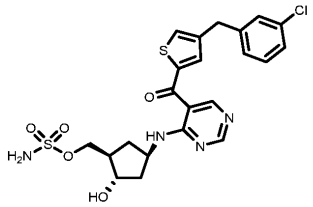
I-41b



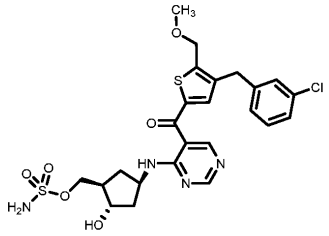
I-42

I-42a

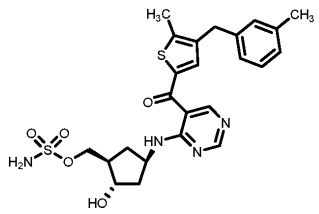
I-42b



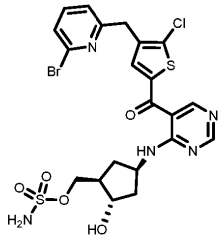
I-43



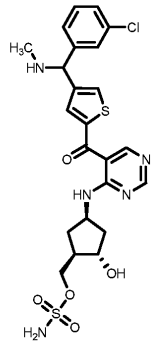
I-44



I-45



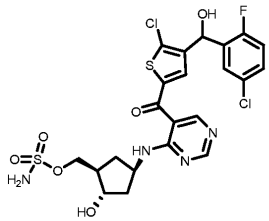
I-46



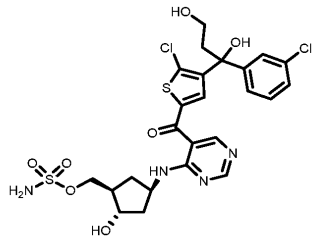
I-47

I-47a

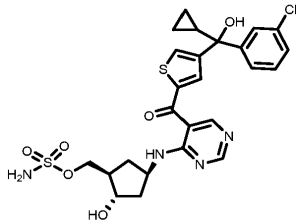
I-47b



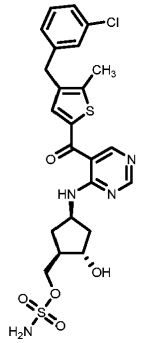
I-48



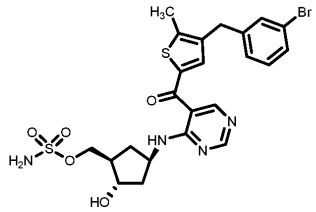
I-49



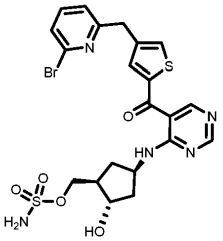
I-50



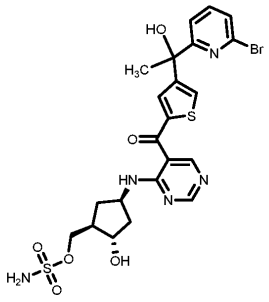
I-51



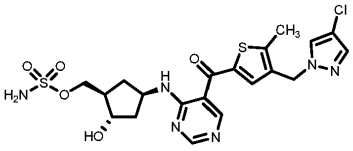
I-52



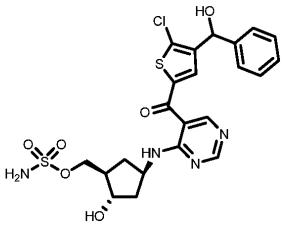
I-53



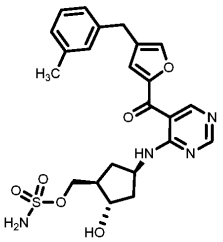
I-54



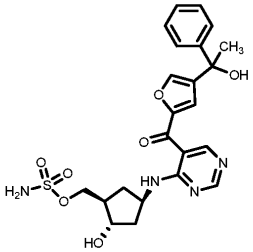
I-55



I-56



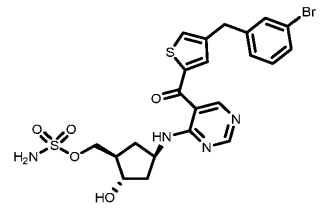
I-57



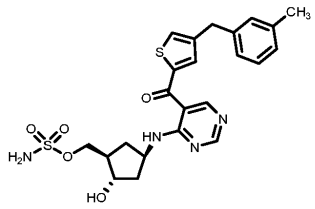
I-58

I-58a

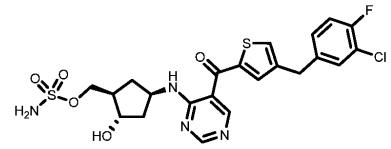
I-58b



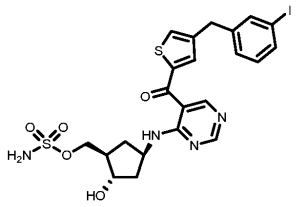
I-59



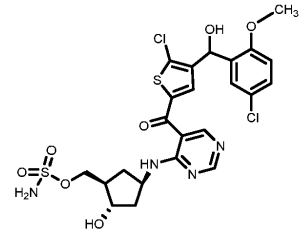
I-60



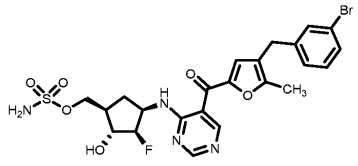
I-61



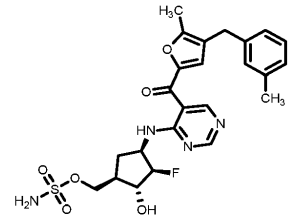
I-62



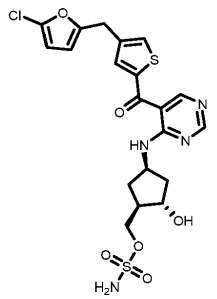
I-63



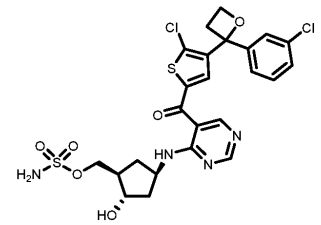
I-64



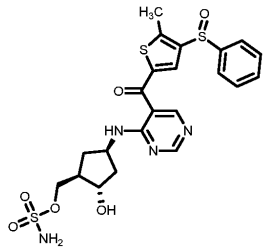
I-65



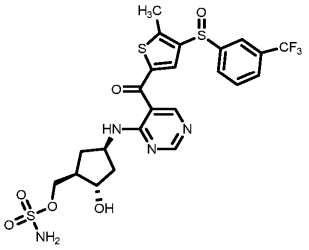
I-66



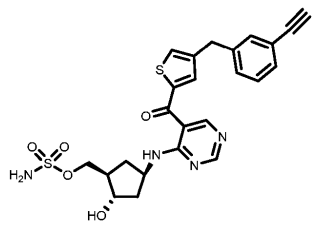
I-67



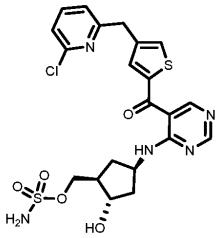
I-68



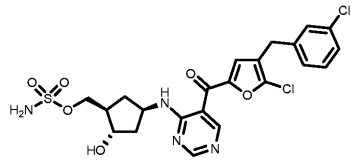
I-69



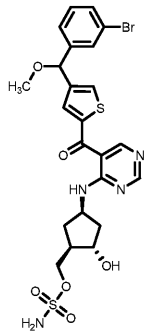
I-70



I-71

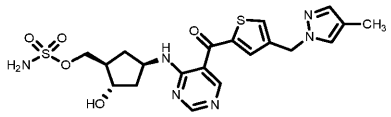


I-72

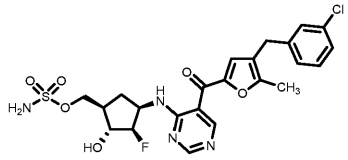


I-73a

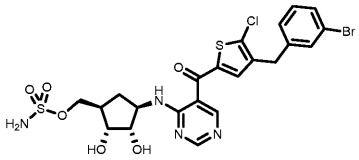
I-73b



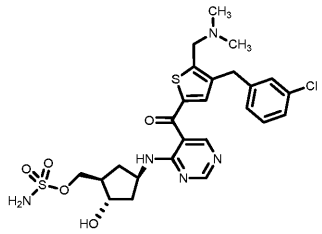
I-74



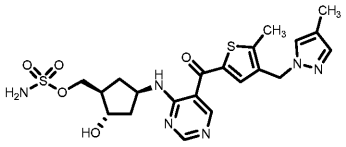
I-75



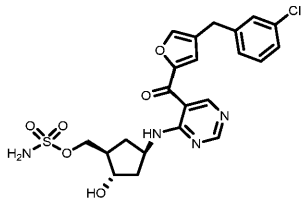
I-76

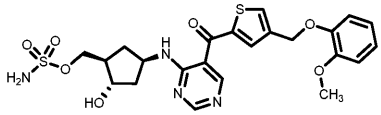


I-77

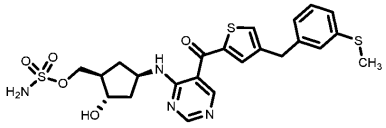


I-78

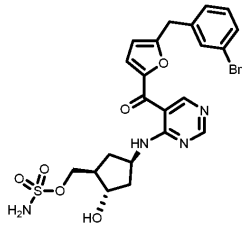




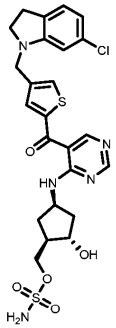
I-79



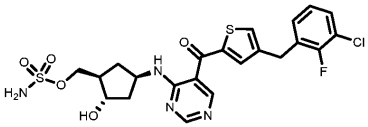
I-80



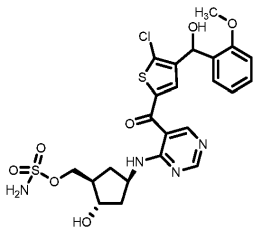
I-81



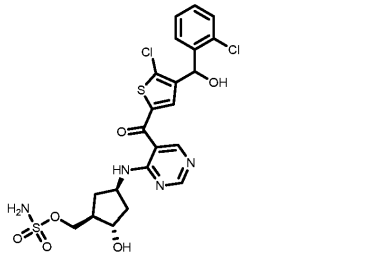
I-82



I-83

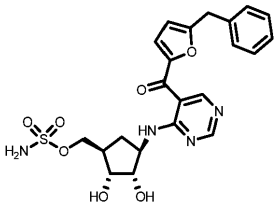


I-84

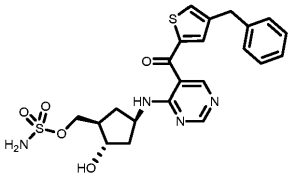


I-85

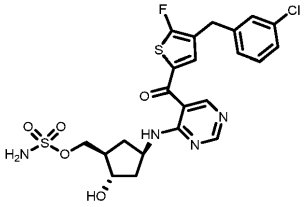
I-86



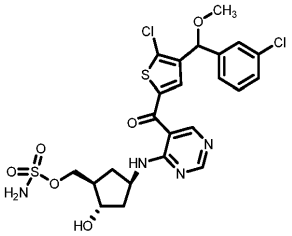
I-87



I-88



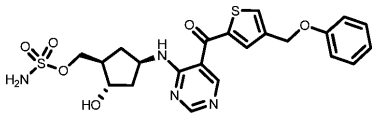
I-89



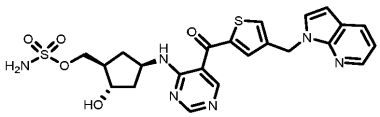
I-90

I-90a

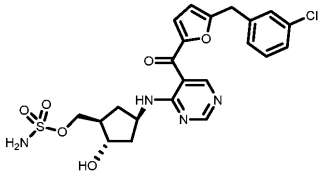
I-90b



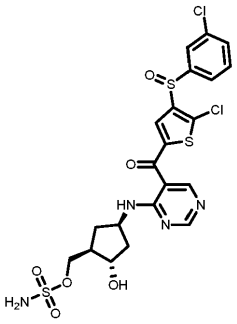
I-91



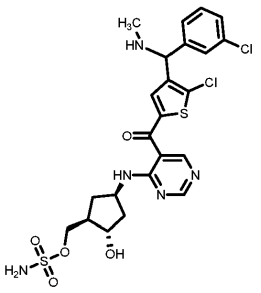
I-92



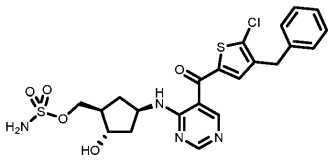
I-93



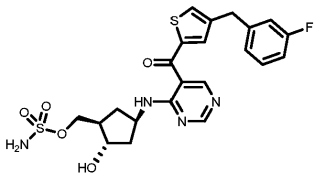
I-94



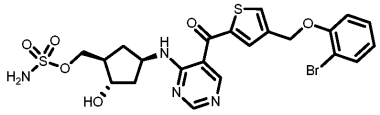
I-95



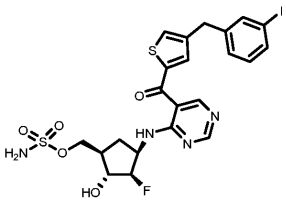
I-96



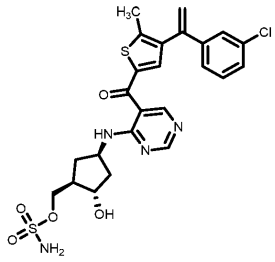
I-97



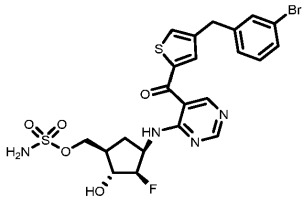
I-98

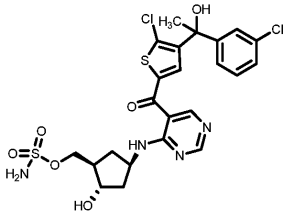


I-99

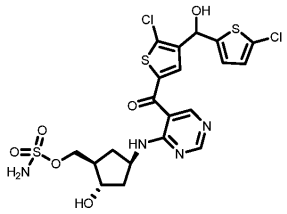


I-100





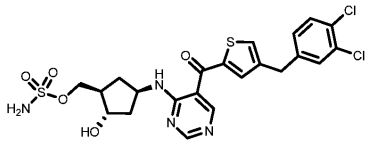
I-101



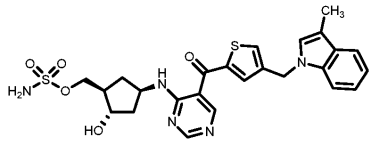
I-102

I-102a

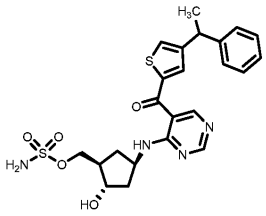
I-102b



I-103



I-104

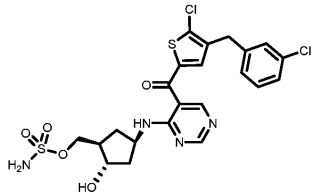


I-105

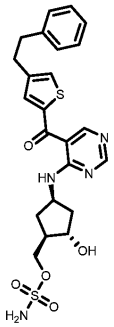
I-106

I-106a

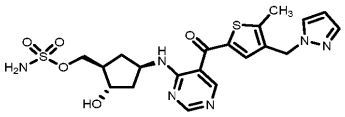
I-106b



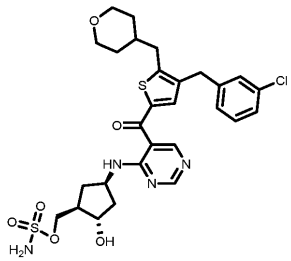
I-107



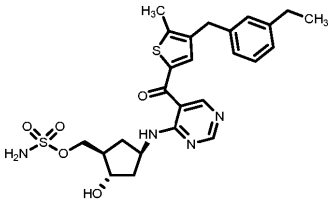
I-108



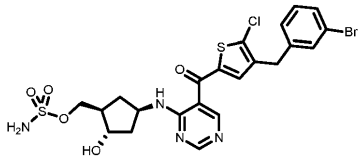
I-109



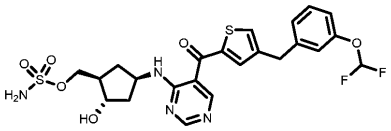
I-110



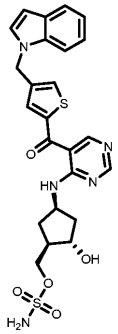
I-111



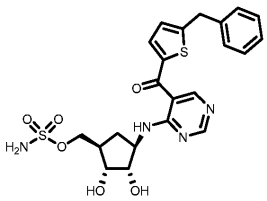
I-112



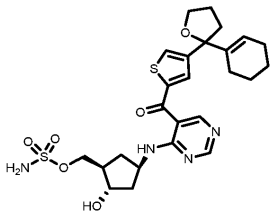
I-113



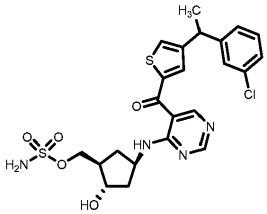
I-114



I-115



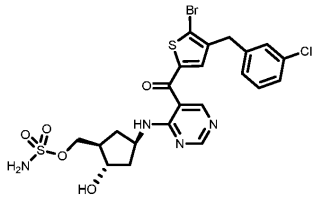
I-116



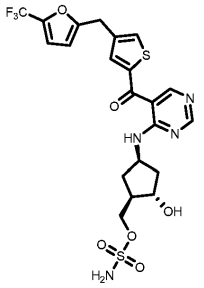
I-117

I-117a

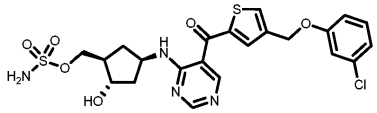
I-117b



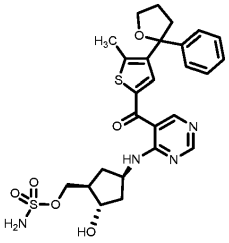
I-118



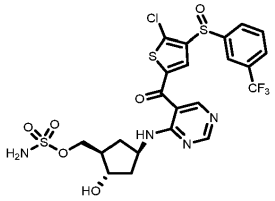
I-119



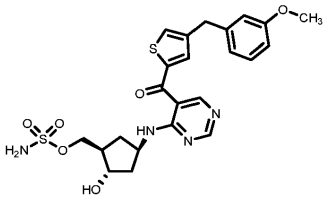
I-120



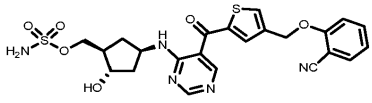
I-121



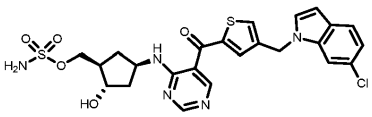
I-122



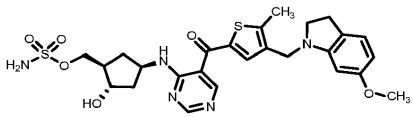
I-123



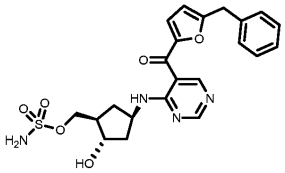
I-124



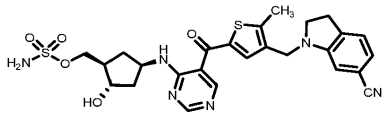
I-125



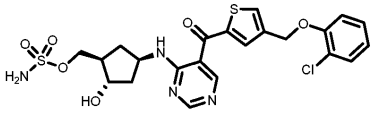
I-126



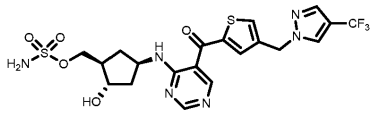
I-127



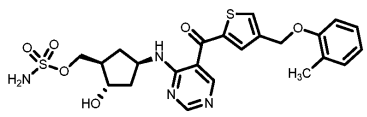
I-128



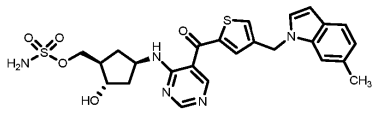
I-129



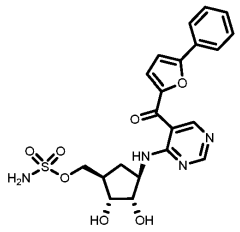
I-130



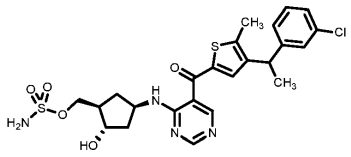
I-131



I-132



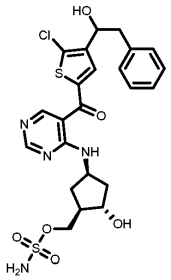
I-134



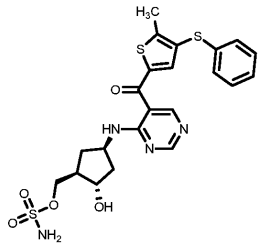
I-135

I-135a

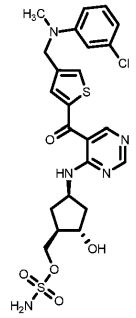
I-135b



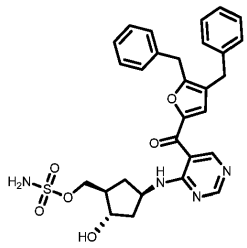
I-136



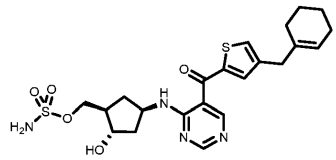
I-137



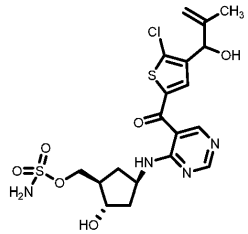
I-138



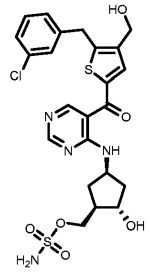
I-139



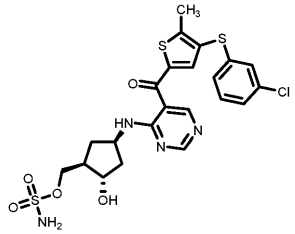
I-140



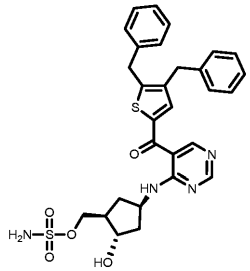
I-141



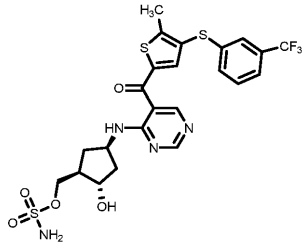
I-142



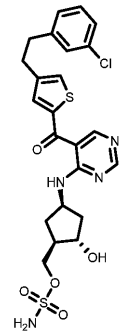
I-143



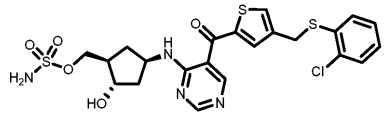
I-144



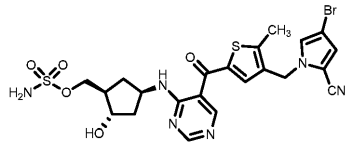
I-145



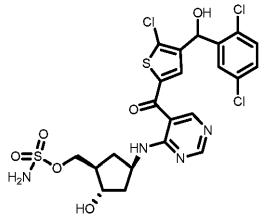
I-146

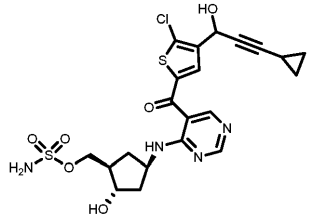


I-147

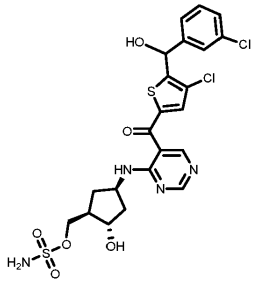


I-148

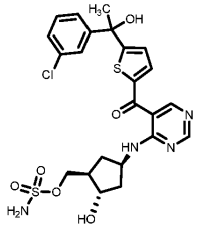




I-149



I-150

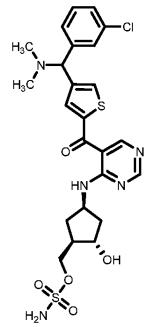


I-151

I-151a

I-151b

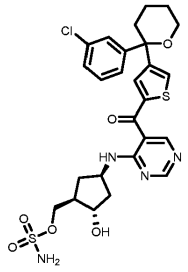
I-152



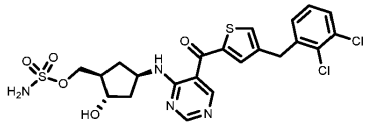
I-153

I-153a

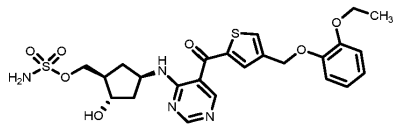
I-153b



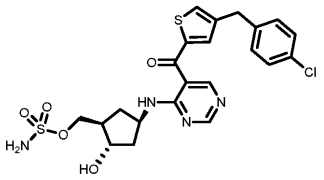
I-154



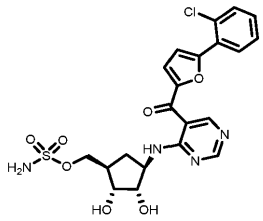
I-155



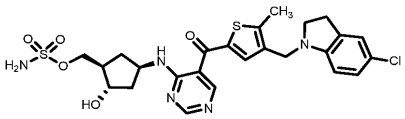
I-156



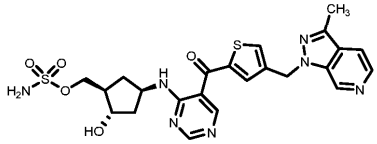
I-157



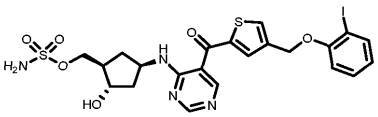
I-158



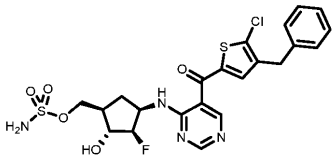
I-159



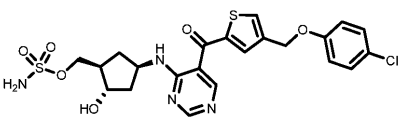
I-160



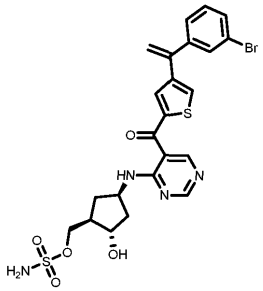
I-161



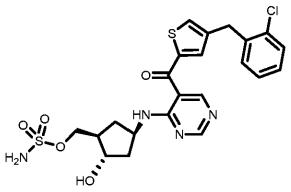
I-162



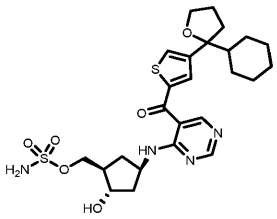
I-163



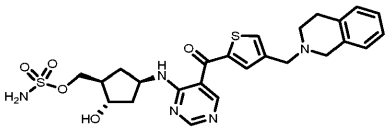
I-164



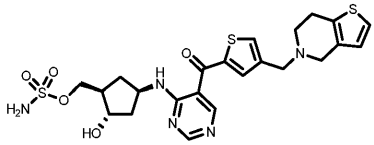
I-165



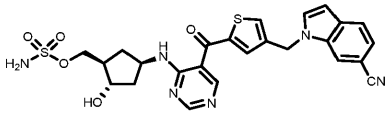
I-166



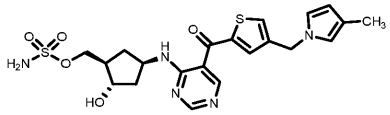
I-167



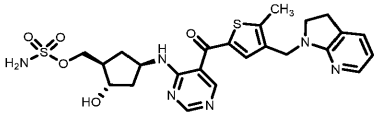
I-168



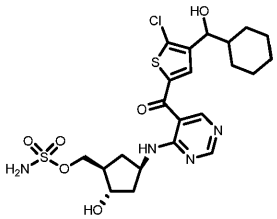
I-169



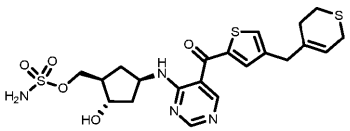
I-170



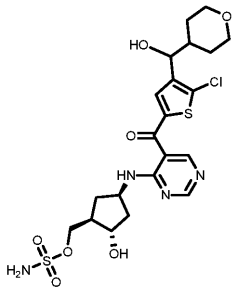
I-171



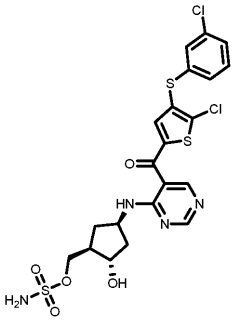
I-172



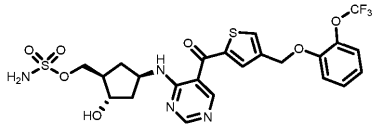
I-173



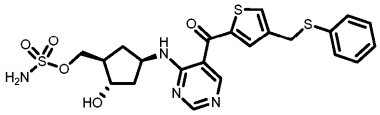
I-174



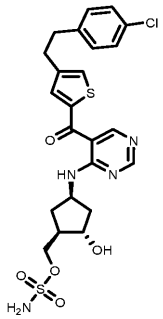
I-175



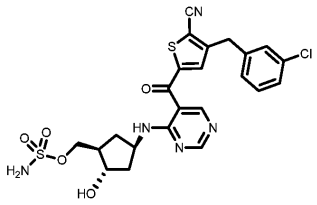
I-176



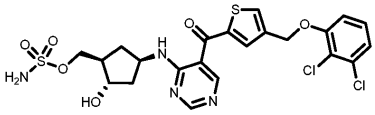
I-177



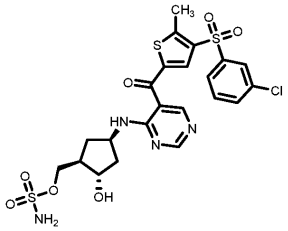
I-178



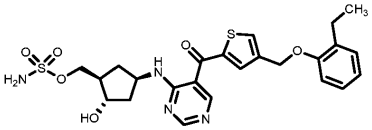
I-179



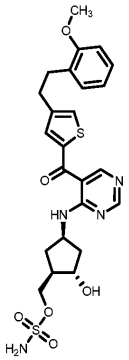
I-180



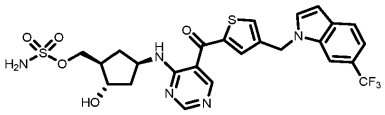
I-181



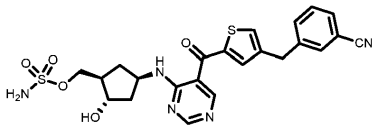
I-182



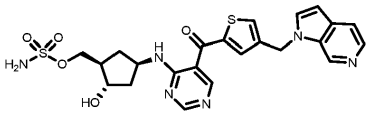
I-183



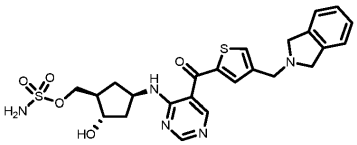
I-184



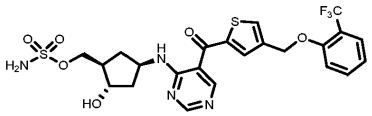
I-185



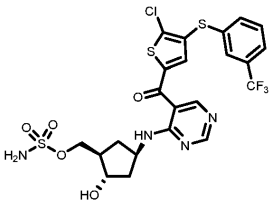
I-186



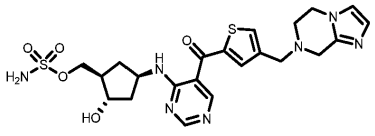
I-187



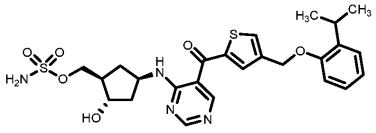
I-188



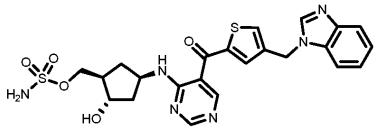
I-189



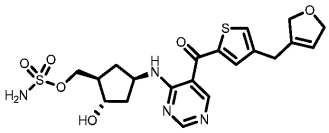
I-190



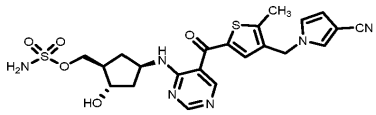
I-191



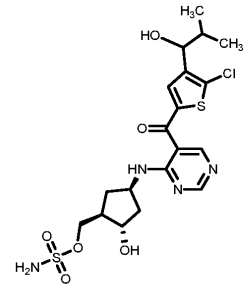
I-192



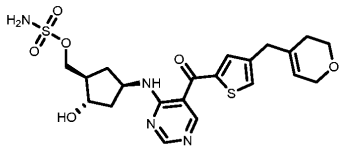
I-193



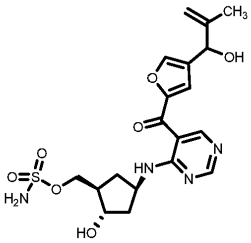
I-194



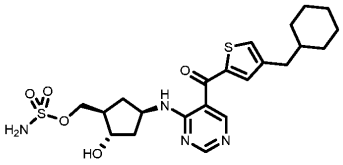
I-195



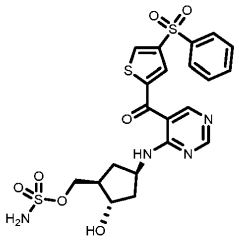
I-196



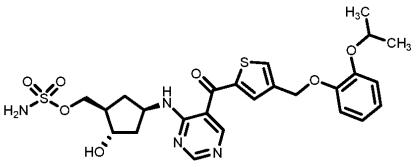
I-197

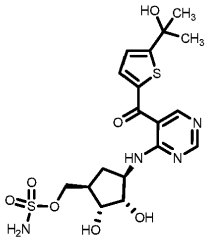


I-199

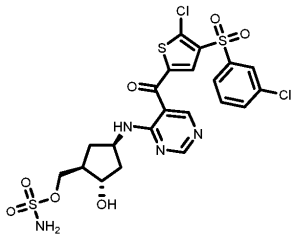


I-200

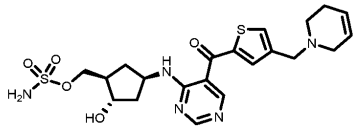




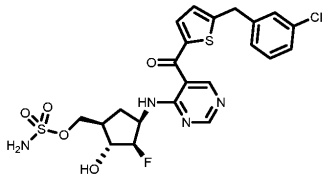
I-201



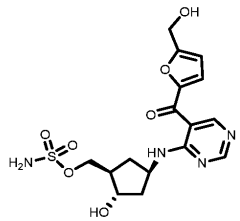
I-202



I-203



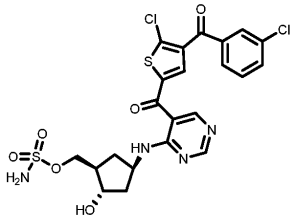
I-204



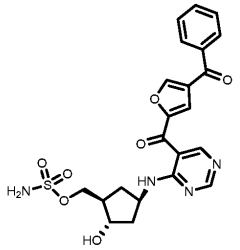
I-205

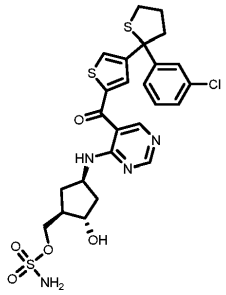
I-206

I-207

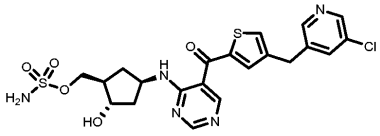


I-208

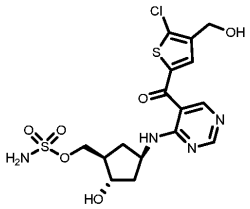




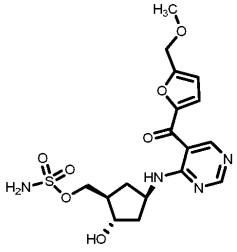
I-209



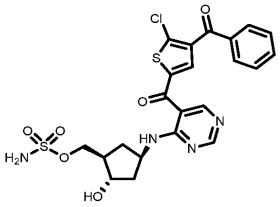
I-210



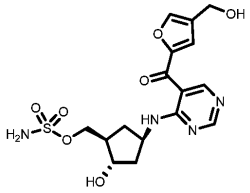
I-211



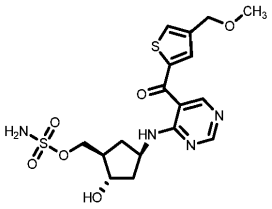
I-212



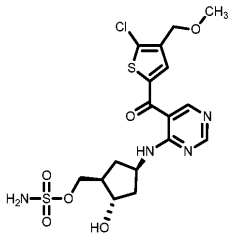
I-215



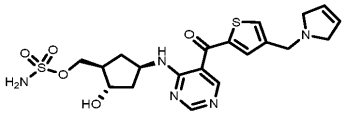
I-216



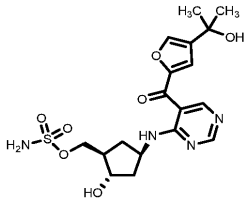
I-217



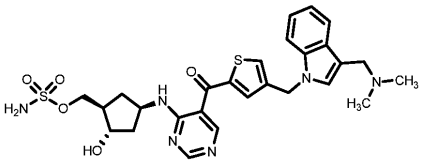
I-218



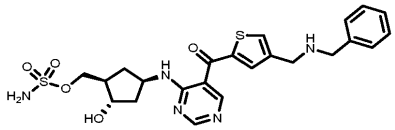
I-219



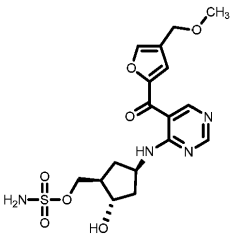
I-220



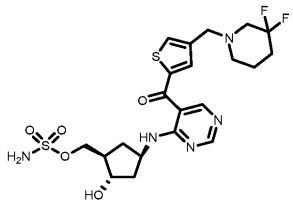
I-221



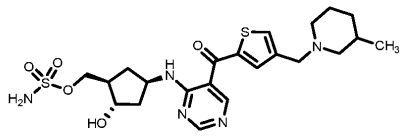
I-222



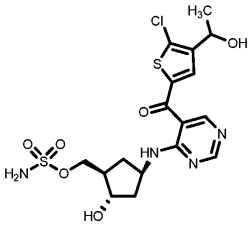
I-223



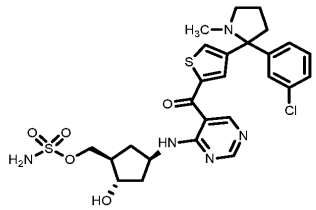
I-224



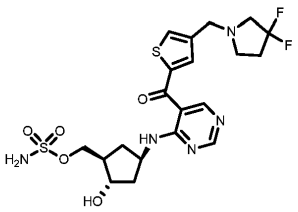
I-225



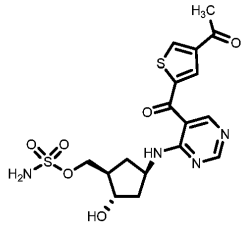
I-226



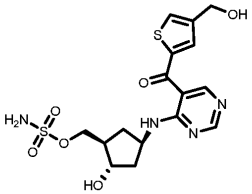
I-227



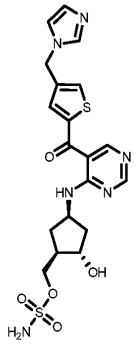
I-228



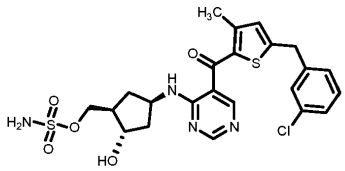
I-229



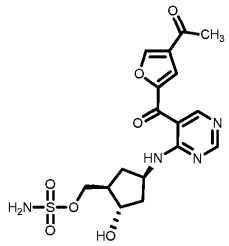
I-230



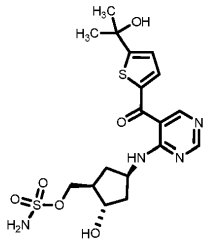
I-231



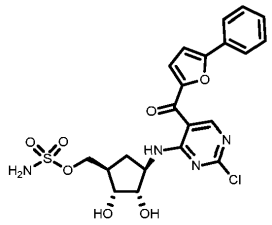
I-233



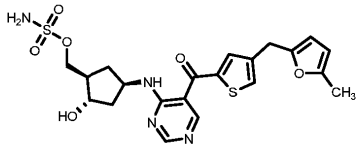
I-234



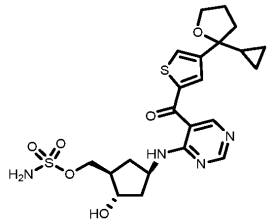
I-235



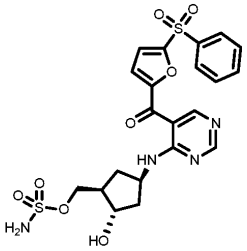
I-236



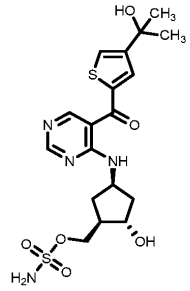
I-237



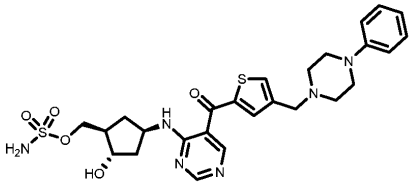
I-238



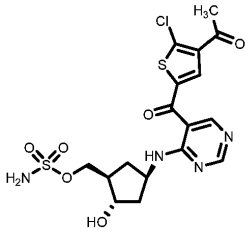
I-239



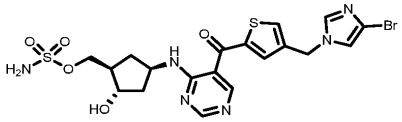
I-240



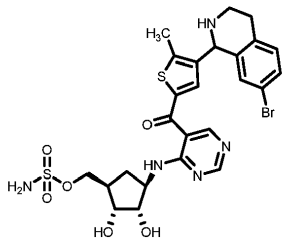
I-241



I-242

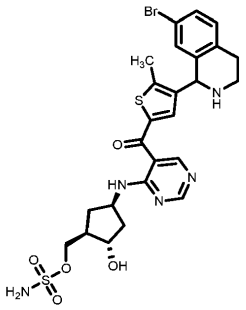


I-243



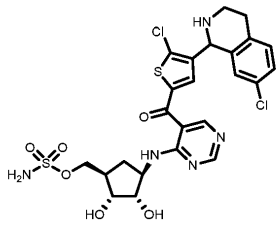
I-247a

I-247b



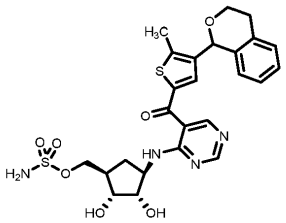
I-248a

I-248b



I-249a

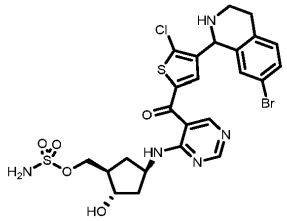
I-249b



I-250

I-250a

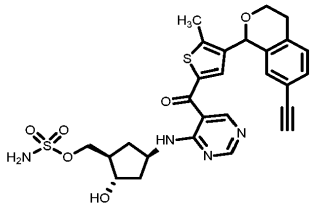
I-250b



I-251

I-251a

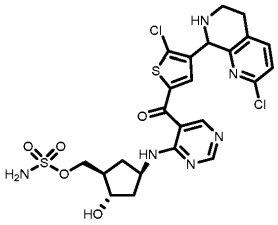
I-251b



I-252

I-252a

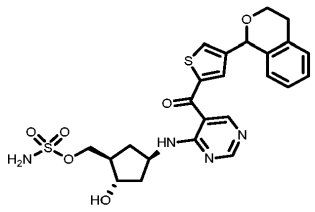
I-252b



I-253

I-253a

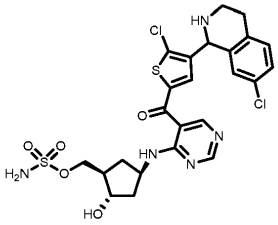
I-253b



I-254

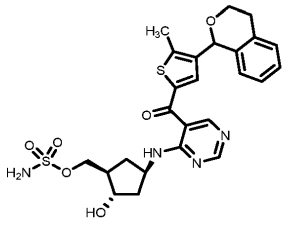
I-254a

I-254b



I-255a

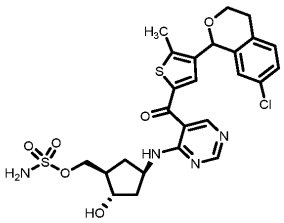
I-255b



I-256

I-256a

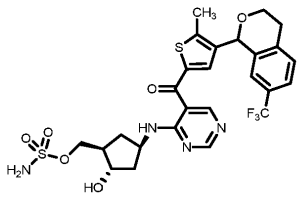
I-256b



I-257

I-257a

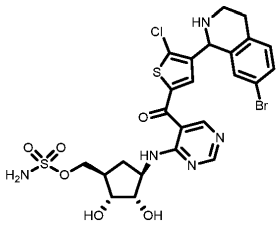
I-257b



I-258

I-258a

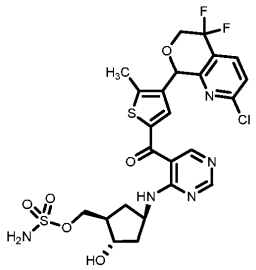
I-258b



I-259

I-259a

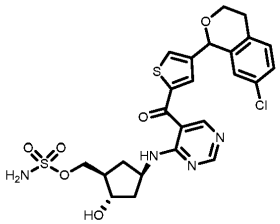
I-259b



I-260

I-260a

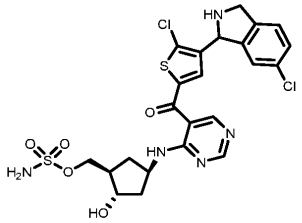
I-260b



I-261

I-261a

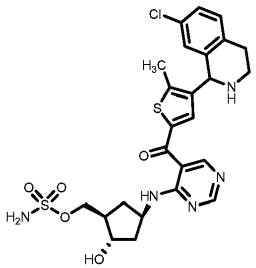
I-261b



I-262

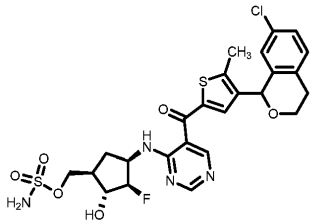
I-262a

I-262b



I-263a

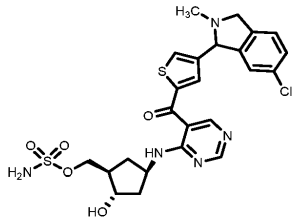
I-263b



I-264

I-264a

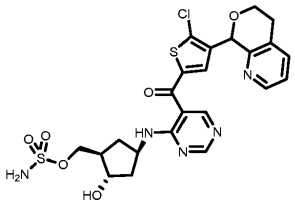
I-264b



I-265

I-265a

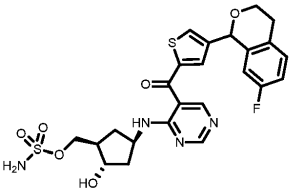
I-265b



I-266

I-266a

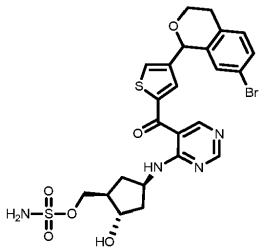
I-266b



I-267

I-267a

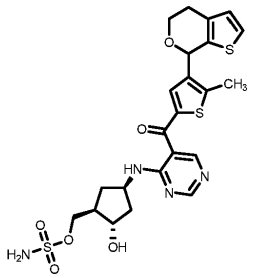
I-267b



I-268

I-268a

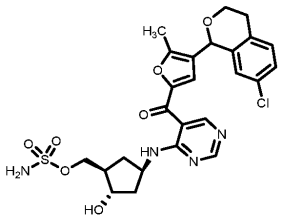
I-268b



I-269

I-269a

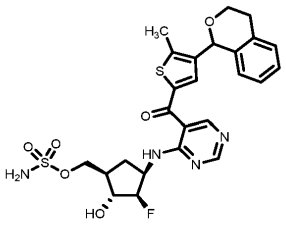
I-269b



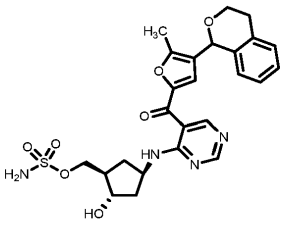
I-270

I-270a

I-270b

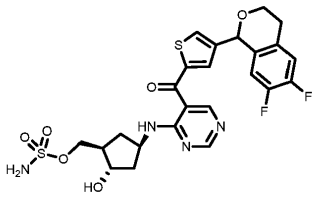


I-271a

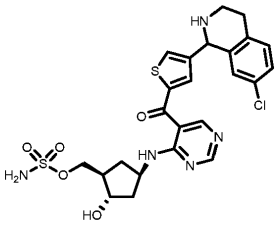


I-272a

I-272b



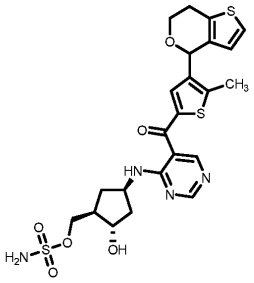
I-273 a



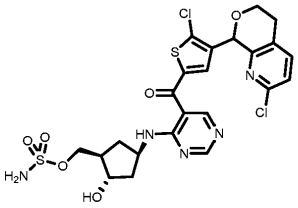
I-274

I-274a

I-274b



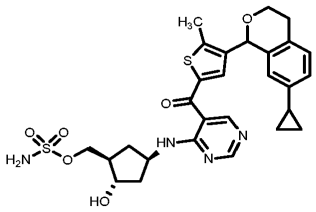
I-275



I-276

I-276a

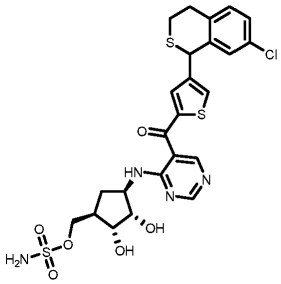
I-276b



I-277

I-277a

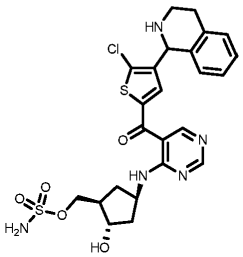
I-277b



I-278

I-278a

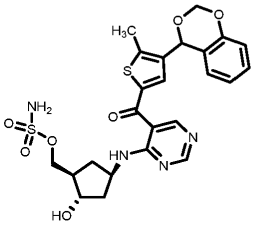
I-278b



I-279

I-279a

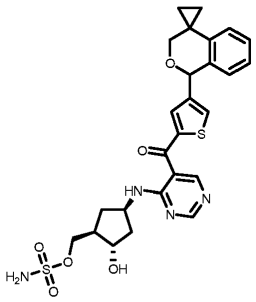
I-279b



I-280

I-280a

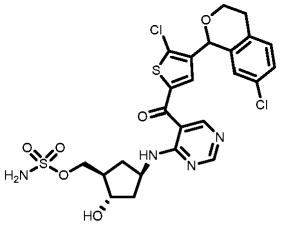
I-280b



I-281

I-281a

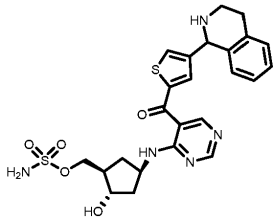
I-281b



I-282

I-282a

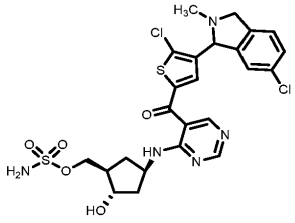
I-282b



I-283

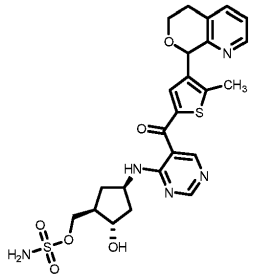
I-283a

I-283b



I-284a

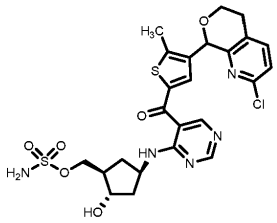
I-284b



I-285

I-285a

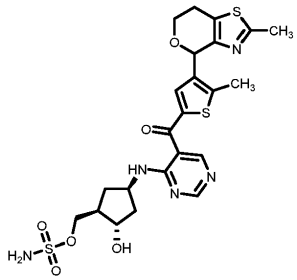
I-285b



I-286

I-286a

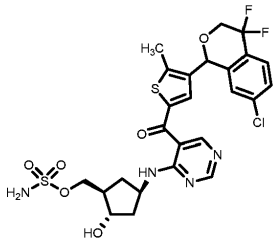
I-286b



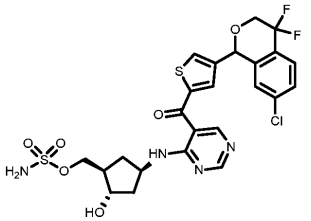
I-287

I-287a

I-287b



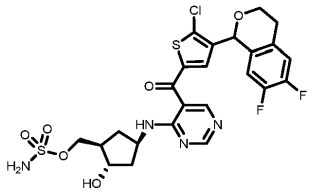
I-288



I-289

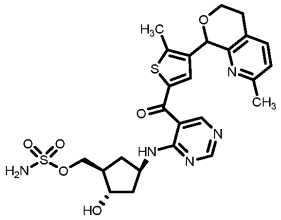
I-289a

I-289b



I-290a

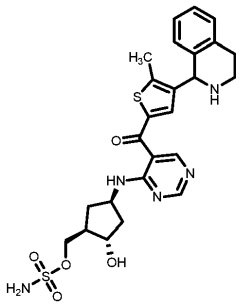
I-290b



I-291

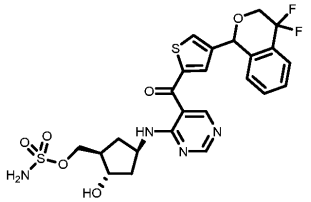
I-291a

I-291b



I-292a

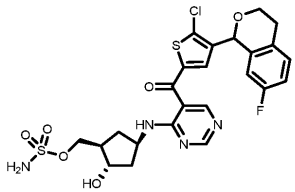
I-292b



I-293

I-293a

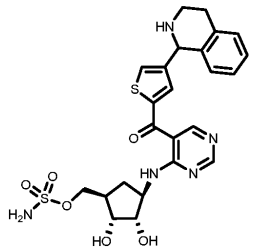
I-293b



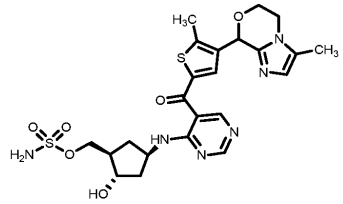
I-294

I-294a

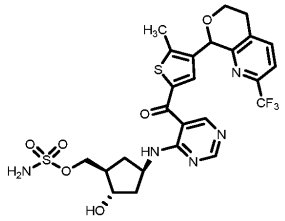
I-294b



I-295



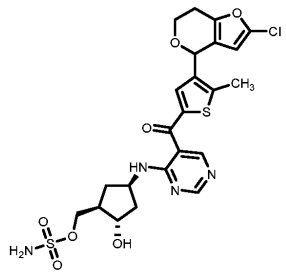
I-296



I-297

I-297a

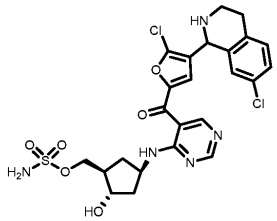
I-297b



I-298

I-298a

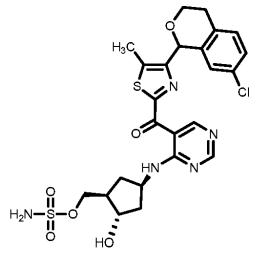
I-298b



I-299

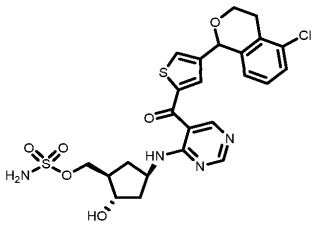
I-299a

I-299b



I-300a

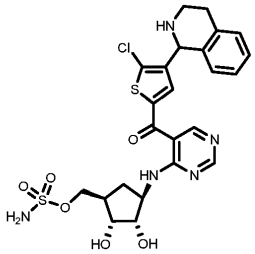
I-300b



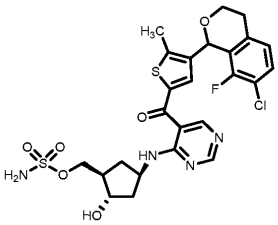
I-301

I-301a

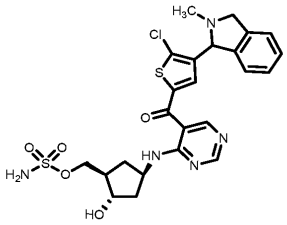
I-301b



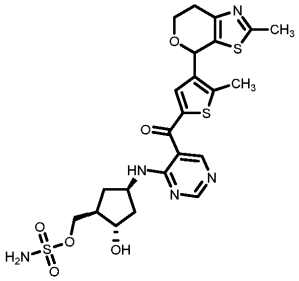
I-302



I-303



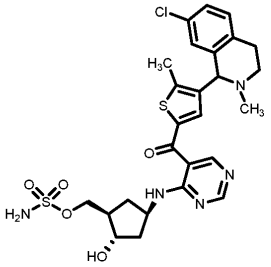
I-304



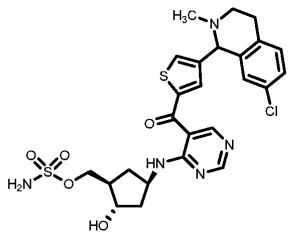
I-305

I-305a

I-305b



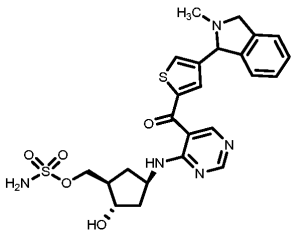
I-306



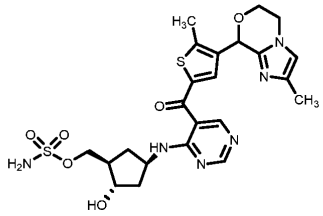
I-307

I-307a

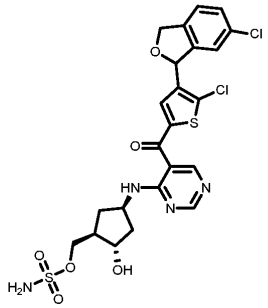
I-307b



I-308



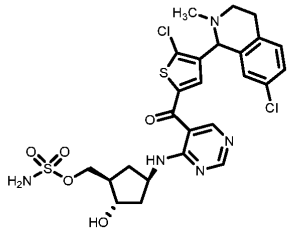
I-309



I-310

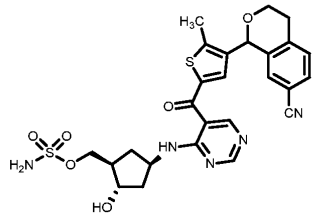
I-310a

I-310b

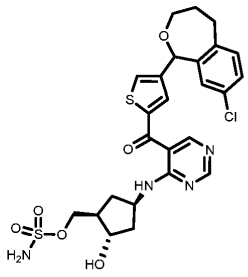


I-311a

I-311b



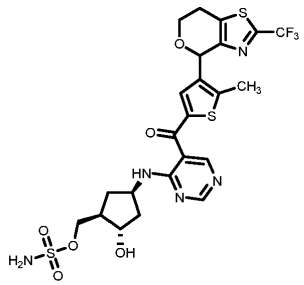
I-313



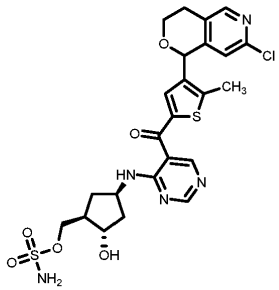
I-314

I-314a

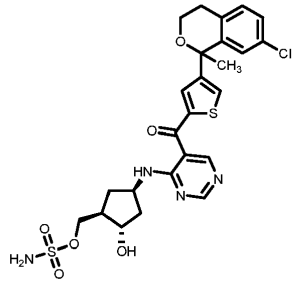
I-314b



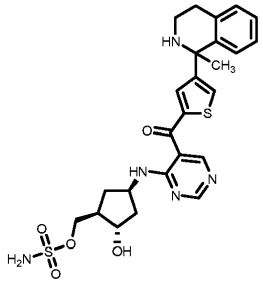
I-315



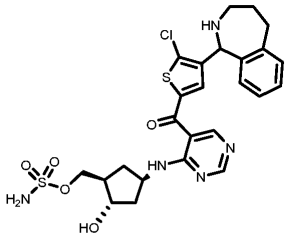
I-316



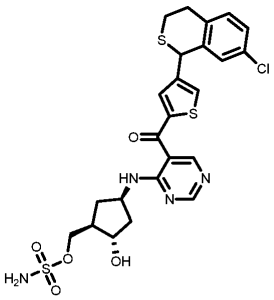
I-317



I-318



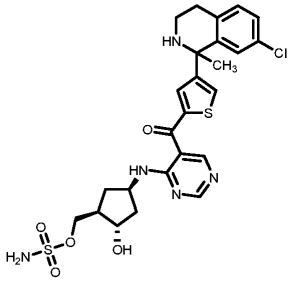
I-319



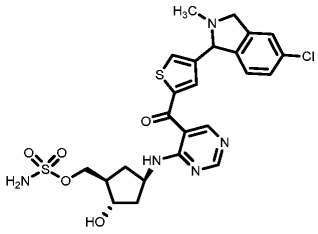
I-320

I-320a

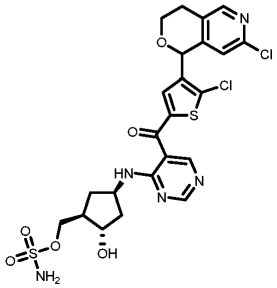
I-320b



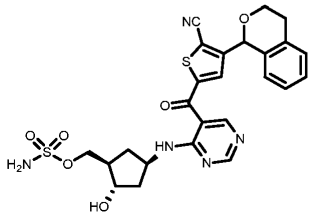
I-321



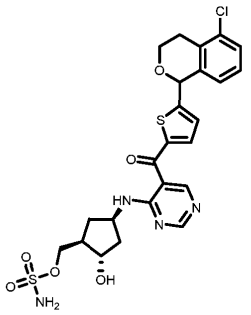
I-322



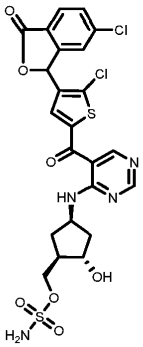
I-323



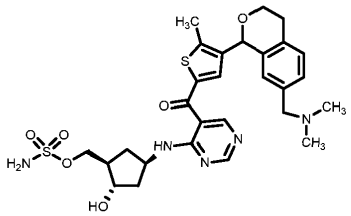
I-324



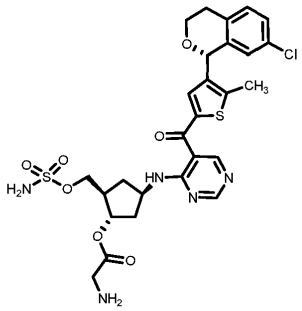
I-325



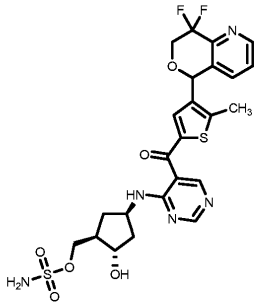
I-327



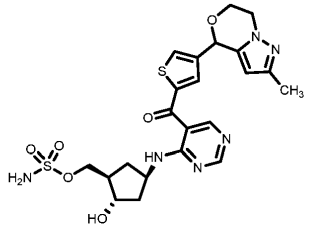
I-329



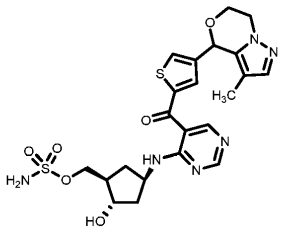
I-330



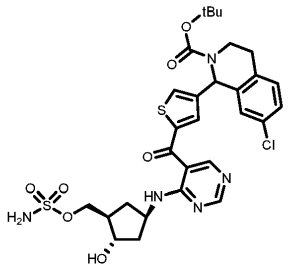
I-331



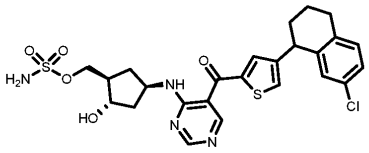
I-332



I-333



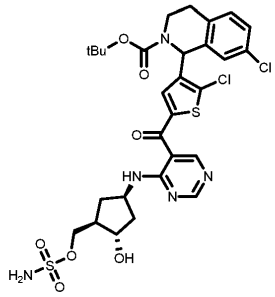
I-334



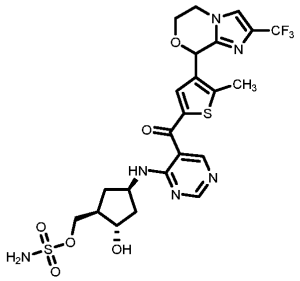
I-335

I-335a

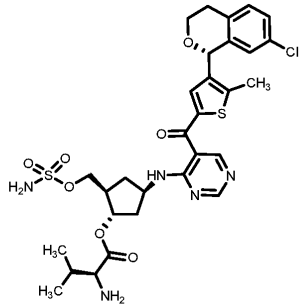
I-335b



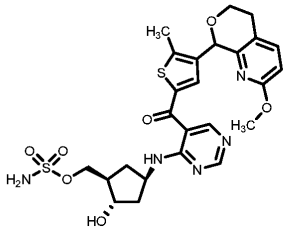
I-336



I-337



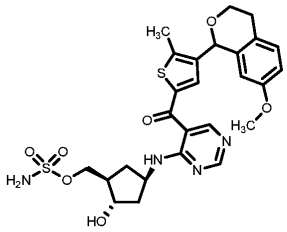
I-338



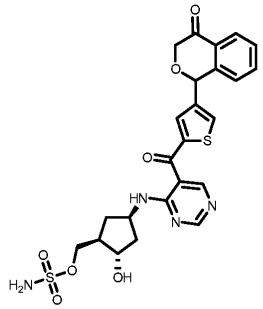
I-339

I-339a

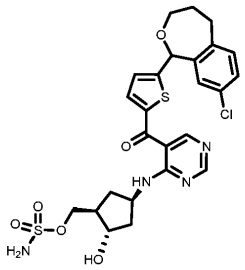
I-339b



I-341

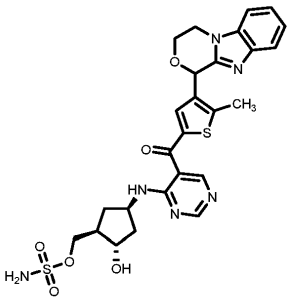


I-342

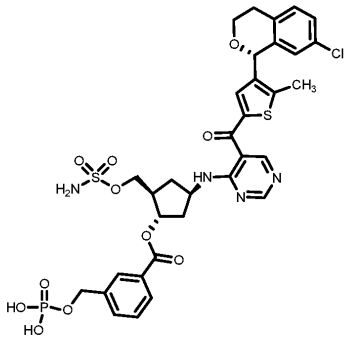


I-343a

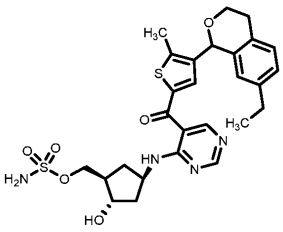
I-343b



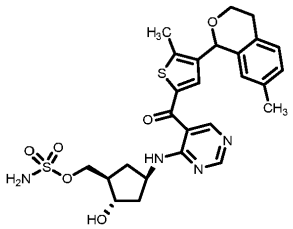
I-344



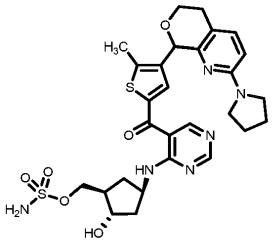
I-345



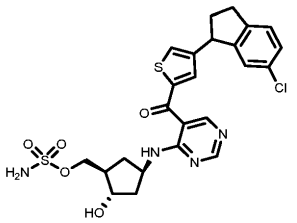
I-346



I-347



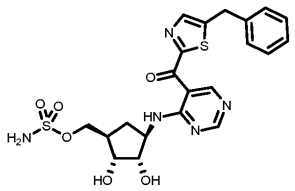
I-348



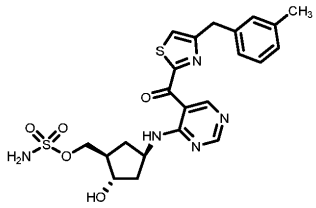
I-349

I-349a

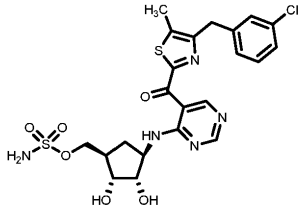
I-349b



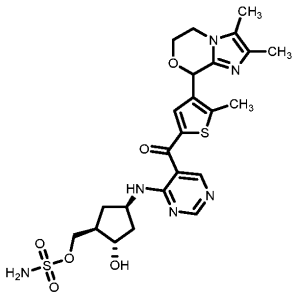
I-350



I-351



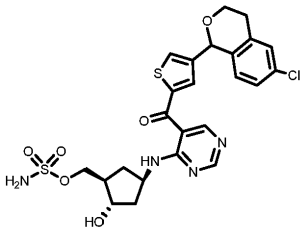
I-352



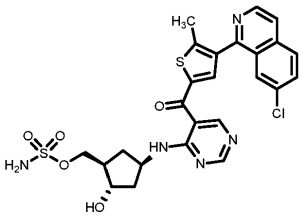
I-356

I-356a

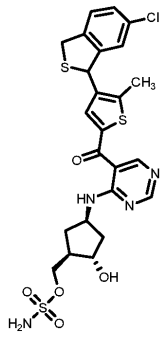
I-356b



I-357

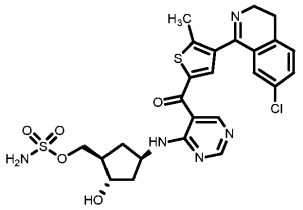


I-358

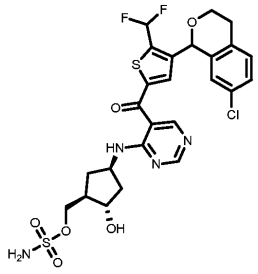


I-359a

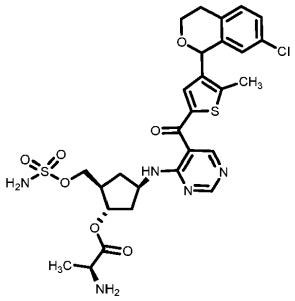
I-359b



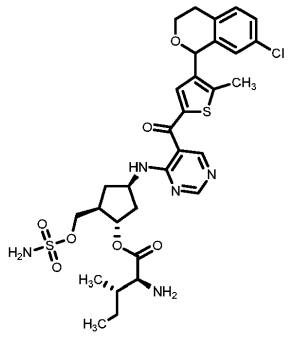
I-360



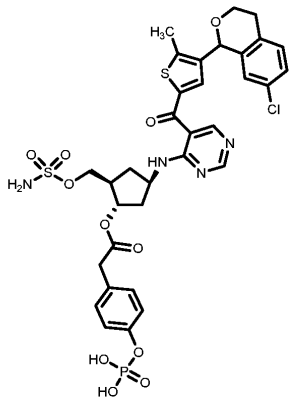
I-361



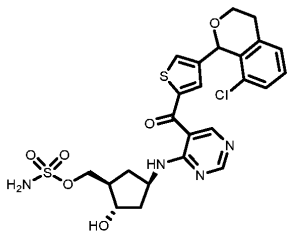
I-362



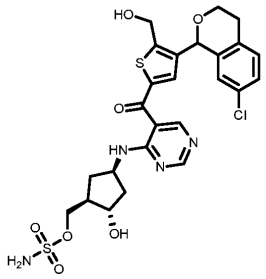
I-363



I-364



I-365



I-366

Химические соединения из табл. 1 могут быть также идентифицированы с помощью следующих химических названий:

№ соединения.	Название
I-1	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-1a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-1b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-2	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-2a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-2b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-3	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-3a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-3b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-4	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-

	хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и
I-4a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-4b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-5	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-5a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-5b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-6	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-6a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-6b	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-7	и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-
I-7a	гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-7b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-8	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-8a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-8b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-

	хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-9	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-9a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-9b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-10	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-

	2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-10a	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-10b	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-11	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-11a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-

	хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-11b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-12	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-12a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-12b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-13	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-14a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-14b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат

	или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-15	и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-15a	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-15b	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-16a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-16b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-17	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-18	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-

	ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-18a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-18b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-19	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-19a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-бром-2-

	фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-19b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-20a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-20b	

	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-хлор-2-фурил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-21	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-хлор-2-фурил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-22	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-22a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-22b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-24a	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-24b	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-25	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-25a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-25b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-26	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-бромфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-27a	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-бромфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-27b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-

	бромфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-бромфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-28	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-28a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-28b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-29	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-29a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-29b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-30	и
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-
I-30a	гидроксициклопентил}метилсульфамат
	или
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-

	гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-30b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-31	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-32	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2S)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2R)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-32a	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2S)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2R)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-32b	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2S)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2R)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-33	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-34	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-бромбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-35	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-36	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-36a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-36b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-37	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4-йод-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-38	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-38a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-38b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-39	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-40	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-41	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-

	4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-41a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-41b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-42	и
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-42a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
	или

	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-42b	или
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-43	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-44	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-45	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(3-метилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-46	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-47	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-47a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-47b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-48	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-49	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-

	4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(циклопропил)гидроксиметил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-50	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(циклопропил)гидроксиметил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-51	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-52	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-53	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-54	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

I-55	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-56	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-гидрокси(фенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-57	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(3-метилбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-58	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-58a	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат или {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-58b	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат

	или {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-59	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-60	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-метилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-61	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлор-4-фторбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-62	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-йодбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-63	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-64	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-бромбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-65	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[5-метил-4-

	(3-метилбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-66	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-хлор-2-фурил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-67	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-68	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(R)-фенилсульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(S)-фенилсульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-69	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-4-{(R)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-4-{(S)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат

I-70	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-этинилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-71	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-72	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-73a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-73b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-74	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

I-75	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-76	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат
I-77	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-78	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-79	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-хлорбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-80	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-метоксифенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-81	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[3-(метилсульфанил)бензил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-82	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-бромбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-83	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-хлор-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-84	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлор-2-фторбензил)-2-

	тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-85	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-гидрокси(2-метоксифенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-гидрокси(2-метоксифенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-86	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(2-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(2-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-87	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-бензил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-88	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-бензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-89	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-фтор-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-90	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-90a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-90b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-91	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(феноксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-92	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат

I-93	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-хлорбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-94	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-95	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-96	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-97	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-фторбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-98	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-бромфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-99	{(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-йодбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-

	ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-100	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-хлорфенил)винил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-101	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-102	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-102a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-102b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-103	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-тиенил)(гидрокси)метил]-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-тиенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-104	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-дихлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-105	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-106	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-106a	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-106b	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

	или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-107	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-108	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-109	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(1H-пиразол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-110	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-111	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-этилбензил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-112	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-113	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3-(дифторметокси)бензил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-114	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-индол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-115	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-бензил-2-

	тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-116	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-117	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-117a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-117b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-118	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-бром-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-119	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-120	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-хлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-121	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(2S)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(2R)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-122	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-хлор-4-{(R)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-хлор-4-{(S)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

I-123	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-метоксибензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-124	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-цианофенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-125	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-хлор-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-126	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(6-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-127	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-бензил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-128	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-циано-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-129	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-хлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-130	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-131	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-метилфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

I-132	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(6-метил-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-134	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-(5-фенил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-135	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-135a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-135b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-136	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидрокси-2-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-

	2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидрокси-2-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-137	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(фенилсульфанил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-138	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(3-хлорфенил)(метил)амино]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-139	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4,5-дибензил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-140	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-141	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-142	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-143	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-144	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-дибензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-145	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-4-{[3-(трифторметил)фенил]сульфанил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-146	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-147	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(2-хлорфенил)сульфанил]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-148	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-бром-2-циано-1H-пиррол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-149	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(2,5-дихлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(2,5-дихлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-150	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-хлор-5-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-151	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-хлор-5-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-хлор-5-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-151a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-хлор-5-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-хлор-5-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-151b	или

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-хлор-5-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-152	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-153	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-153a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-153b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-

	хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-154	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-155	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-дихлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-156	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-этоксифенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-157	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(4-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-158	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[5-(2-хлорфенил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-159	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-хлор-2,3-дигидро-1H-

	индол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-160	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-161	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-йодфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-162	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-163	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-хлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-164	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-бромфенил)винил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-165	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-166	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-циклогексилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-циклогексилтетрагидрофуран-2-ил]-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-167	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-168	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-169	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-циано-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-170	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1H-пиррол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-171	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-илметил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-172	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-циклогексил(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-циклогексил(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-173	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-

	илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-174	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-гидрокси(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-гидрокси(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-175	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-176	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[2-(трифторметокси)фенокси]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-177	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(фенилсульфанил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-178	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-179	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-циано-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-180	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2,3-дихлорфенокси)метил]-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-181	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-хлорфенил)сульфонил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-182	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-этилфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-183	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-184	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[6-(трифторметил)-1H-индол-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-185	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-цианобензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-186	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-187	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-188	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[2-(трифторметил)фенокси]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-189	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-хлор-4-{[3-

	(трифторметил)фенил]сульфанил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-190	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-191	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-изопропилфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-192	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1H-бензимидазол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-193	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-дигидрофуран-3-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-194	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-циано-1H-пиррол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-195	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-196	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-

	гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-197	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-199	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(циклогексилметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-200	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(фенилсульфонил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-201	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-изопропоксифенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-202	{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-203	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфонил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-204	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-205	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-2-

	тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-206	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[5-(гидроксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-207	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-208	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-бензоил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-209	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-2-(3-хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-битиофен-5'-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-битиофен-5'-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-210	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-211	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-212	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[5-(метоксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-215	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-бензоил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

I-216	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(гидроксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-217	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-218	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-219	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-220	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-221	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-({3-[(диметиламино)метил]-1H-индол-1-ил}метил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-222	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(бензиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-223	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(метоксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-224	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-225	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[(3R)-3-метилпиперидин-1-ил]метил}-2-

	тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-226	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-227	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)-1-метилпирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-1-метилпирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-228	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-229	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-ацетил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-230	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат

I-231	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-имидазол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-233	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-234	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-ацетил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-235	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-236	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-хлор-5-(5-фенил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-237	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-238	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-239	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[5-(фенилсульфонил)-2-фуроил]пиримидин-4-

	ил}амино)циклопентил]метилсульфамат
I-240	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-241	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-242	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-ацетил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-243	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-бром-1H-имидазол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-247a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-247b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-248a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-248b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-249a	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-249b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-

	1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-250	и
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-250a	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-250b	

	или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-251	и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-251a	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-251b	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-

	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-252	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-252a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-252b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-253	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,6,7,8-

	тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-253a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-253b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-254	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-254a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-254b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-255a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-255b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-256	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-256a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-256b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-257	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-257a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-258	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-258a	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-258b	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-259	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-259a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-259b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-

	тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-260	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-260a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-260b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-261	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-261a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-261b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-262	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-262a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-262b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-263a	
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-263b	
	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-
I-264	

	гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-264a	или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-264b	или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2-метил-2,3-
I-265	

	дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-265a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-265b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-266	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-266a	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-266b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-267	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-267a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-

	изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-267b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-268	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-268a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-268b	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-269	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-269a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-269b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-
I-270	изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат

	и {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-270a	или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-270b	или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-271a	или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-272a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат

	или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-272b	или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-273	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-274	и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-274a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-274b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-275	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-276	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,8-

	дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-276a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-276b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-277	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-277a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-277b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-278	и
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-
I-278a	

	дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-278b	или
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-279	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-279a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1,2,3,4-

	тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-279b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-280	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-280a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-280b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-281	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-281a	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-281b	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-282	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-282a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-282b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-
I-283	тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-283a	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-283b	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-284a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2-метил-

	2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-284b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-285	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-285a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-285b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-286	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-286a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-
I-286b	пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-
	тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-287	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-287a	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-287b	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-

	метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-288	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-289	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-289a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-289b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-290a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-290b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-метил-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-
I-291	

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-метил-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-метил-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-291a	или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-метил-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-метил-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-291b	или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-метил-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-292a	или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-

	1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-292b	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-293	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-293a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-293b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-294	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-294a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-294b	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-295	и
	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-3-метил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-296	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-3-метил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-297	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-
I-297a	

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-297b	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-298	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-298a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-хлор-6,7-дигидро-4H-

	фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-298b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-299	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-299a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат или {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-299b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат или

	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-300a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-300b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-301	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-301a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-301b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-302	и
	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-303	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-8-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-304	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-305	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-305a	или
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-
I-305b	

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-306	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-307	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-307a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-

	тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-307b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-308	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-метил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-309	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-метил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-310	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-310a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-310b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-
I-311a	

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-311b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циано-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-313	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циано-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-314	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-

	тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-314a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-314b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-315	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-316	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-317	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-318	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-
I-319	

	гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-320	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-320a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-320b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-321	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-322	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-323	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-324	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-циано-4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-циано-4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-325	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-327	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-329	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(1R)-7-[(диметиламино)метил]-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил}-5-метил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(1S)-7-[(диметиламино)метил]-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил}-5-метил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-330	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил аминоацетат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5R)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-5-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-331	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5S)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-5-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-332	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4S)-3-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-333	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4R)-3-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-334	трет-бутил (1R)-7-хлор-1-(5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил}амино)пиримидин-

	5-ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат и трет-бутил (1S)-7-хлор-1-(5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат
I-335	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-335a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-335b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-336	трет-бутил (1R)-7-хлор-1-(2-хлор-5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат и трет-бутил (1S)-7-хлор-1-(2-хлор-5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат
I-337	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-338	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил (2S)-2-амино-3-метилбутаноат

	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8S)-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-339	и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8R)-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-339a	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8S)-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8R)-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-339b	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8S)-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8R)-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-341	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-7-метокси-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-7-метокси-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-4-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-342	и
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-4-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-343a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-343b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-

	тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-344	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазол-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазол-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-345	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил 3-[(фосфонокси)метил]бензоат
I-346	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-347	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат

	и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(пирролидин-1-ил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
I-348	и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(пирролидин-1-ил)-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-349	и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-349a	или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-349b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-

	ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-350	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-бензил-1,3-тиазол-2-ил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат
I-351	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-метилбензил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат
I-352	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат
I-353	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-354	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат
I-355	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-355a	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-355b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-356	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-356a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксициклопентил]метилсульфамат
	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-356b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-357	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-хлоризохинолин-1-ил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
I-358	
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-359a	
	или

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-359b	или
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-360	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-(дифторметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-361	и
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-(дифторметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-362	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил (2S)-2-

	аминопропаноат
I-363	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил (2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноат
I-364	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил [4-(фосфонокси)фенил]ацетат
I-365	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат
I-366	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил](метил)амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил](метил)амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат

Следует понимать, что химические соединения в соответствии с данным изобретением могут быть модифицированы за функциональными группами с получением производных пролекарств, которые способны превращаться в исходные химические вещества in vivo. Примеры таких пролекарств включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные производные. А именно, пролекарство химического соединения в соответствии с данным изобретением представляет собой простой эфир или сложный эфир -OH группы химического соединения. Пролекарства по данному изобретению включают те, в которых R^b представляет собой -C(O)-R^{bx}, где R^{bx} имеет значение, описанное в настоящем документе, как отмечалось выше. Кроме того, различные подходы к получению пролекарств известны специалистам в данной области техники, как описано, например, в Li et al., "Prodrugs of Nucleoside Analogues for Improved Oral Absorption and Tissue Targeting", J. Pharm. Sci. 97, 1109-34 (2008); Rautio et al., "Prodrugs: design and clinical applications", Nat. Rev. Drug Discovery 7, 255-270 (2008); and Rautio, Prodrugs and Targeted Delivery, Wiley-VCH (2011) (ISBN-10:3527326030).

Как используют в данном документе, "кристаллический" относится к твердому телу, в котором образующие молекулу атомы, молекулы или ионы упаковываются в регулярно упорядоченную, трехмерную модель, имеющую высокорегулярную химическую структуру. В частности, кристаллическое соединение или соль могут быть получены в виде одной или более кристаллических форм. Для целей настоящего изобретения термины "кристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимами; термины проводят различие между кристаллами, которые обладают различными свойствами (например, различные диаграммы XRPD, различные результаты сканирования ДСК). Псевдополиморфные формы являются, как правило, различными сольватами вещества, и, следовательно, свойства псевдополиморфных форм отличаются друг от друга. Таким образом, каждая отдельная полиморфная форма и псевдополиморфная форма считаются отдельной кристаллической формой в данном документе.

"По существу кристаллический" относится к соединениям или солям, которые являются, по меньшей мере, на конкретный массовый процент кристаллическими. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение или соли являются по существу кристаллическими. Примеры кристаллической формы или по существу кристаллическая форма включает одну кристаллическую форму или смесь различных кристаллических форм. Конкретное массовое процентное содержание включает 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 и 99,9%. В некоторых вариантах реализации изобретения по существу кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по мень-

шей мере на 70% кристаллическими. В некоторых вариантах реализации изобретения по существу кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 80% кристаллическими. В некоторых вариантах реализации изобретения по существу кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 85% кристаллическими. В некоторых вариантах реализации изобретения по существу кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 90% кристаллическими. В некоторых вариантах реализации изобретения по существу кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 95% кристаллическими.

Термин "гидрат" включает, например, полугидраты, моногидраты, полуторагидраты, дигидраты и тригидраты. В некоторых вариантах реализации изобретения гидрат, такой как полуторагидрат, может быть получен кристаллизацией соединения, описанного в данном документе, из этанола/дистиллированной воды. В некоторых вариантах реализации изобретения гидрат может быть получен кристаллизацией соединения, описанного в данном документе, из водного 50 мМ цитратного буфера при около pH 4,5.

Термин "затравка" относится к добавлению кристаллического материала к раствору или смеси для инициирования кристаллизации.

Некоторые варианты реализации изобретения направлены на соединения или соли, причем, по меньшей мере, на определенный процент по массе соединение или соль является кристаллическим. Некоторые варианты реализации изобретения направлены на соединение или соль, причем, по меньшей мере, на определенный процент по массе соединение или соль является кристаллическим. Конкретное массовое процентное содержание включает 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 и 99,9%. В случае, если определенный процент по массе соединения или соли является кристаллическим, остальная часть соединения или соли представляет собой аморфную форму соединения или соли. В случае, если определенный процент по массе соединения или соли представляет собой обозначенную кристаллическую форму, остальная часть соединения или соли представляет собой некую комбинацию аморфной формы соединения или соли и одну или более кристаллических форм соединения или соли, за исключением обозначенной кристаллической формы.

В случае, если кристаллическая форма соединения или соли идентифицируется, используя одну или более температур из профиля ДСК (например, начало эндотермического перехода, температура плавления и пр.), каждое значение температуры понимается как заданное значение ±2°C.

В случае, если кристаллическая форма соединения или соли идентифицируется, используя один или более пиков из спектра Рамана, выраженного в виде $см^{-1}$, каждое значение понимается как заданное значение ±0,2 $см^{-1}$, если иное прямо не предусмотрено.

Соединения в твердой форме I-257b. Приведенный в данном документе перечень характеризующей информации, которая является достаточной, но не все из которой необходимо, для описания кристаллической Формы 1 безводного соединения I-257 ("I-257b Форма 1").

Фиг. 1 иллюстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) Формы 1 соединения I-257b, полученную с использованием CuKα-излучения. Пики, выявленные на фиг. 1, включают приведенные в таблице ниже.

Угол (2 Тета) °	Относительная интенсивность
7,0	2,7%
9,4	5,6%
10,2	7,5%
13,0	13,4%
14,5	62,5%
17,5	10,5%
18,2	15,4%
18,6	96,8%
19,1	29,0%
20,7	41,5%
21,4	23,8%
21,7	74,8%
22,6	53,9%
24,0	30,0%
24,8	19,1%
25,2	100,0%
25,8	27,2%
26,7	12,6%
27,0	5,9%
27,9	38,0%
29,1	2,7%

В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пик при угле 2θ 25,2°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 25,2 и 18,6°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 25,2, 21,7, 18,6 и 14,5°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 25,2, 21,7, 18,6, 14,5, 22,6, 20,7 и 27,9°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 25,2, 21,7, 18,6, 14,5, 22,6, 20,7, 27,9, 24,0, 19,1, 25,8 и 21,4°. В некоторых вариантах реализации изобретения углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,1°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,2°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,3°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 14,5±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 4,1, 7,2 и 10,7° относительно стандартного пика. Термин "эталонный пик" относится к пику на XRPD дифрактограмме, который специалист в данной области техники рассматривает как наличие полиморфной формы вещества, т.е. дифференцирован от шума прибора. Под "относительным" подразумевается, что наблюдаемый 2θ угол каждого пика будет представлять собой сумму угла 2θ стандартного пика и относительного угла 2θ этого пика. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 14,2°, относительные пики будут иметь углы 2θ 18,3, 21,4 и 24,9°; если эталонный пик имеет угол 2θ 14,3°, относительные пики будут иметь углы 2θ 18,4, 21,5 и 25,0°; если эталонный пик имеет угол 2θ 14,4°, относительные пики будут иметь углы 2θ 18,5, 21,6 и 25,1°; и пр. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 14,5±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 4,1, 6,2, 7,2, 8,1, 10,7 и 13,4° относительно стандартного пика. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 14,5±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 4,1, 4,6, 6,2, 6,9, 7,2, 8,1, 9,5, 10,7, 11,3 и 13,4° относительно стандартного пика. Любые пики, которые специалист в данной области техники рассматривает в качестве наличия полиморфной формы вещества, могут рассматриваться как эталонный пик, а затем могут быть рассчитаны относительные пики. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 25,2°, то относительные пики будут иметь углы 2θ -3,5, -6,6 и -10,7° относительно стандартного пика.

В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением представляет собой или содержит по существу кристаллическую I-257b Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 70% по массе кристаллическую I-257b Форму 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 80% по массе кристаллическую I-257b Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 90% по массе кристаллическую I-257b Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 95% по массе кристаллическую I-257b Форму 1.

Фиг. 8 иллюстрирует профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) I-257b Формы 1. Графики термограмм ДСК тепловой поток в виде функции температуры от образца, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 8. Фиг. 8 иллюстрирует эндотермический пик с началом около 57,8°C и пик при около 83,2°C. Фиг. 8 также иллюстрирует эндотермический пик с началом около 135,0°C и пик при около 143,8°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик с началом около 57,8°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик при около 83,2°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик с началом около 135,0°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик при около 143,8°C.

Фиг. 9 иллюстрирует профиль термогравиметрического анализа (ТГА) I-257b Форма 1. Графики термограммы ТГА потеря массы образца, выраженная в процентах, как функция температуры, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. Фиг. 9 иллюстрирует около 2,7% потери массы до 79,5°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 9. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется профилем ТГА, имеющим около 2,7% потери массы до 79,5°C.

Фиг. 10 иллюстрирует спектр Рамана I-257b Формы 1, включая данные в области 500-3000 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 10. Фиг. 11 иллюстрирует спектр Рамана I-257b Формы 1, включая данные в области 200-1600 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 11.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1450 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1572 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1422 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 754 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиками при 1450, 1572, 1422 и 754 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиками при 1450, 1572 и 1422 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиками при 1450 и 1572 $см^{-1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется по меньшей мере одной из следующих характеристик (I-i)-(I-v):

(I-i) диаграмма XRPD, имеющая пики при углах 2θ 25,2, 21,7, 18,6 и 14,5°;

(I-ii) профиль ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 8;

(I-iii) профилем ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 9;

(I-iv) спектр Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 10;

(I-v) спектр Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 11.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-257b Форма 1 характеризуется всеми пятью свойствами (I-i)-(I-v).

Соединения в твердой форме I-263a. Приведенный в данном документе перечень характеризующей информации, которая является достаточной, но не все из которой необходимо, для описания кристаллической Формы 1 безводного соединения I-263a ("I-263a Форма 1").

Фиг. 2 иллюстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) Формы 1 соединения I-263a, полученную с использованием CuKα-излучения. Пики, выявленные на фиг. 2, включают приведенные в таблице ниже.

Угол (2 Тета)	Относительная интенсивность
4,7	8,1%
7,1	11,7%
9,5	10,8%
9,7	13,1%
13,3	5,5%
14,1	9,0%
15,1	18,5%
16,3	13,7%
17,0	13,6%
17,7	6,6%
17,9	12,6%
18,2	12,0%
18,9	29,4%
19,5	37,2%
20,1	10,1%
20,5	9,2%
21,6	100,0%
22,6	7,2%
23,5	14,6%
24,6	6,1%
26,3	19,6%
27,2	21,2%
28,8	13,6%

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пик при угле 2θ 21,6°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,6 и 19,5°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,6, 19,5, 18,9 и 27,2°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,6, 19,5, 18,9, 27,2, 26,3, 15,1 и 23,5°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,6, 19,5, 18,9, 27,2, 26,3, 15,1, 23,5, 16,3, 17,0, 28,8 и 9,7°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,1°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,2°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,3°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 18,9±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 0,6, 2,7 и 8,3° относительно стандартного пика. Термин "эталонный пик" относится к пику на XRPD дифрактограмме, который специалист в данной области техники рассматривает как оповещение полиморфной формы вещества, т.е. дифференцирован от шума прибора. Под "относительным" подразумевается, что наблюдаемый 2θ угол каждого пика будет представлять собой сумму угла 2θ стандартного пика и относительного угла 2θ этого пика. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 18,6°, относительные пики будут иметь углы 2θ 19,2, 21,3 и 26,9°; если эталонный пик имеет угол 2θ 18,7°, относительные пики будут иметь углы 2θ 19,3, 21,4 и 27,0°; если эталонный пик имеет угол 2θ 18,8°, относительные пики будут иметь углы 2θ 19,4, 21,5 и 27,1°; и пр. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 18,9±0,3° и имеющей пики при углах 2θ -3,8, 0,6, 2,7, 4,6, 7,4 и 8,3° относительно стандартного пика. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 18,9±0,3° и имеющей пики при углах 2θ -9,2, -3,8, -2,6, -1,9, 0,6, 2,7, 4,6, 7,4, 8,3 и 9,9° относительно стандартного пика. Любые пики, которые специалист в данной области техники рассматривает в качестве наличия полиморфной формы вещества, могут рассматриваться как эталонный пик, а относительные пики затем могут быть рассчитаны. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 21,6°, затем относительные пики будут иметь углы 2θ -2,7, -2,1 и 5,6° относительно стандартного пика.

В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением представляет собой или содержит по существу кристаллическую I-263a Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 70% по массе кристаллическую I-263a Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 80% по массе кристаллическую I-263a Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 90% по массе кристаллическую I-263a Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 95% по массе кристаллическую I-263a Форму 1.

Фиг. 4 иллюстрирует профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) I-263a Формы 1. Графики термограмм ДСК тепловой поток в виде функции температуры от образца, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется профилем ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 4. Фиг. 4 иллюстрирует эндотермический пик с началом около 179,4°C и пик при около 184,0°C. Фиг. 4 также иллюстрирует экзотермический пик с началом при около 279,0°C и пик при около 282,4°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик с началом около 179,4°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется профилем ДСК имеющим эндотермический пик при около 184,0°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим экзотермический пик с началом при около 279,0°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим экзотермический пик с началом при около 282,4°C.

Фиг. 5 иллюстрирует профиль термогравиметрического анализа (ТГА) I-263a Формы 1. Графики термограммы ТГА потеря массы образца, выраженная в процентах, как функция температуры, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. Фиг. 5 иллюстрирует около 0,9% потери массы до 170,4°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется профилем ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 5. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Формы 1 характеризуется профилем ТГА, имеющим около 0,9% потери массы до 170,4°C.

Фиг. 6 иллюстрирует спектр Рамана I-263a Формы 1, включая данные в области 500-3000 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется спектром Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 6. Фиг. 7 иллюстрирует спектр Рамана I-263a Формы 1, включая данные в области 200-1600 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется спектром Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1441 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1604 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Формы 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1583 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Формы 1 характеризуется спектром Рамана с пиком при 1381 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Формы 1 характеризуется спектром Рамана с пиками при 1441, 1604, 1583 и 1381 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиками при 1441, 1604 и 1583 $см^{-1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется спектром Рамана с пиками при 1441 и 1604 $см^{-1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется по меньшей мере одной из следующих характеристик (I-i)-(I-v):

(I-i) диаграмма XRPD, имеющая пики при углах 2θ 21,6, 19,5, 18,9 и 27,2°;

(I-ii) профиль ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 4;

(I-iii) профиль ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 5;

(I-iv) спектр Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 6;

(I-v) спектр Рамана, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения, 1-263a Форма 1 характеризуется всеми пятью свойствами (I-i)-(I-v).

В некоторых вариантах реализации соединение I-263a представляет собой гидрат. В некоторых вариантах реализации соединение I-263a представляет собой полуторагидрат. В некоторых вариантах реализации соединение I-263a представляет собой гидрат, содержащий между 2 и 3 экв. H_2O.

I-263a Форма 2. Приведенный в данном документе перечень характеризующей информации, которая является достаточной, но не все из которой необходимо, для описания кристаллической Формы 2 полуторагидрата соединения I-263a ("I-263a Форма 2"). I-263a Форма 2 может быть получена кристаллизацией I-263a из системы растворителей, содержащей воду (например, дистиллированную воду) и органический растворитель, такой как метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетонитрил, формамид или 1,4-диоксан.

Фиг. 14 иллюстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы I-263a Форма 2, полученную с использованием CuKα-излучения. Пики, выявленные на фиг. 14, включают приведенные в таблице ниже.

Угол (2 Тета)	Относительная интенсивность
3,1	21,4%
9,4	6,2%
10,1	4,4%
10,9	12,7%
11,9	11,2%
13,0	32,8%
14,2	4,0%
15,5	5,9%
16,8	6,0%
17,9	7,3%
19,0	100,0%
19,5	4,4%
20,4	4,2%
21,1	10,2%
22,0	28,3%
22,4	12,2%
22,9	6,0%
24,0	9,4%
25,1	10,2%
26,2	11,6%
27,1	14,0%
31,4	6,3%

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пик при угле 2θ 19,0°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 19,0 и 13,0°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 19,0, 13,0, 22,0 и 3,1°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 19,0, 13,0, 22,0, 3,1, 27,1, 10,9 и 22,4°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 19,0, 13,0, 22,0, 3,1, 27,1, 10,9, 22,4, 26,2, 11,9, 25,1 и 21,1°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,1°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,2°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,3°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 14.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 3,1±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 9,9°, 15,9° и 18,9° относительно стандартного пика. Термин "эталонный пик" относится к пику на XRPD дифрактограмме, который специалист в данной области техники рассматривает как оповещение полиморфной формы вещества, т.е. дифференцирован от шума прибора. Под "относительным" подразумевается, что наблюдаемый 2θ угол каждого пика будет представлять собой сумму угла 2θ стандартного пика и относительного угла 2θ этого пика. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 2,8°, относительные пики будут иметь углы 2θ 12,7, 18,7 и 21,7°; если эталонный пик имеет угол 2θ 2,9°, относительные пики будут иметь углы 2θ 12,8, 18,8 и 21,8°; если эталонный пик имеет угол 2θ 3,0°, относительные пики будут иметь углы 2θ 12,9, 18,9 и 21,9°; и пр. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 3,1±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 7,8, 9,9, 15,9, 18,9, 19,3 и 24,0° относительно стандартного пика. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 3,1±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 7,8, 8,8, 9,9, 15,9, 18,0, 18,9, 19,3, 22,0, 23,1 и 24,0° относительно стандартного пика. Любые пики, которые специалист в данной области техники рассматривает в качестве наличия полиморфной формы вещества, могут рассматриваться как эталонный пик, а относительные пики затем могут быть рассчитаны. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 19,0°, затем относительные пики будут иметь углы 2θ -15,9, -6,0 и 3,0° относительно стандартного пика.

Измерения по Карлу Фишеру I-263a Формы 2 демонстрирует содержание воды около 4,8%. Профиль термогравиметрического анализа (ТГА) I-263a Формы 2 может демонстрировать, что потеря массы образца, выраженная в процентах, как функция температуры, при изменении скорости температуры около 10°C/мин, около 5% потери массы до 50,7°C. Профиль ТГА может также демонстрировать, что потеря массы образца, выраженная в процентах, как функция температуры, при изменении скорости температуры около 10°C/мин, около 10,1% потери массы до 252,8°C. Профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) I-263a Форма 2 может демонстрировать следующее в отношении фена как функция температуры от образца I-263a Формы 2, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется эндотермическим пиком при около 47,7°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется эндотермическим пиком при около 60,7°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется эндотермическим пиком при около 73,8°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется экзотермическим пиком при около 132,9°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется экзотермическим пиком при около 149,3°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется по меньшей мере одной из следующих характеристик (I-i)-(I-iv):

(I-i) диаграмма XRPD, имеющая пики при углах 2θ 3,1, 13,0, 19,0 и 22,0°, как проиллюстрировано на фиг. 14;

(I-ii) профиль ДСК, характеризующийся по меньшей мере двумя эндотермическими пиками при около 47,7°C, эндотермическим пиком при около 60,7°C, эндотермическим пиком при около 73,8°C, экзотермическим пиком при около 132,9°C и экзотермическим пиком при около 149,3°C;

(I-iii) профиль ТГА, характеризующийся по меньшей мере одной из около 5% потери массы до 50,7°C и около 10,1% потери массы до 252,8°C;

(I-iv) содержание воды около 4,8% согласно измерениям Карла Фишера.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами (I-i)-(I-iv). В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами (I-i)-(I-iv). В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 2 характеризуется всеми четырьмя свойствами (I-i)-(I-iv).

I-263a Форма 3. Приведенный в данном документе перечень характеризующей информации, которая является достаточной, но не все из которой необходимо, для описания кристаллической Форма 3 гидрата соединения I-263a ("I-263a Форма 3"). I-263a Форма 3 может быть получена кристаллизацией I-263a из водного раствора 50 мМ цитратного буфера при около pH 4,5.

Фиг. 15 иллюстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы I-263a Форма 3, полученную с использованием CuKα-излучения. Пики, выявленные на фиг. 15, включают приведенные в таблице ниже.

Угол (2 Тета)	Относительная интенсивность
9,0	14,0%
9,9	19,8%
12,4	23,2%
14,6	14,9%
15,6	100,0%
16,2	55,0%
17,1	18,8%
17,8	24,1%
18,0	44,1%
18,3	21,9%
19,2	35,0%
19,4	27,0%
20,0	39,3%
20,3	26,7%
20,7	26,3%
21,3	18,4%
21,8	25,6%
22,3	29,2%
23,1	31,4%
23,9	15,4%
24,9	17,9%
25,4	25,6%
27,2	13,2%

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пик при угле 2θ 15,6°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 15,6 и 16,2°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 15,6, 16,2, 18,0 и 20,0°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 15,6, 16,2, 18,0, 19,2, 20,0, 22,3 и 23,1°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 15,6, 16,2, 18,0, 19,2, 20,0, 22,3, 23,1, 20,3, 20,7, 21,8 и 25,4°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,1°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,2°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,3°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 14.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 15,6±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 0,6, 2,4 и 4,4° относительно стандартного пика. Термин "эталонный пик" относится к пику на XRPD дифрактограмме, который специалист в данной области техники рассматривает как оповещение полиморфной формы вещества, т.е. дифференцирован от шума прибора. Под "относительным" подразумевается, что наблюдаемый 2θ угол каждого пика будет представлять собой сумму угла 2θ стандартного пика и относительного угла 2θ этого пика. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 15,3°, относительные пики будут иметь углы 2θ 15,9, 17,7 и 19,7°; если эталонный пик имеет угол 2θ 15,4°, относительные пики будут иметь углы 2θ 16,0, 17,8 и 19,8°; если эталонный пик имеет угол 2θ 15,5°, относительные пики будут иметь углы 2θ 16,1, 17,9 и 19,9°; и пр. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 15,6±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 0,6, 2,4, 3,6, 4,4, 6,7 и 7,5° относительно стандартного пика. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 15,6±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 0,6, 2,4, 3,6, 4,4, 4,7, 5,1, 6,2, 6,7, 7,5 и 9,8° относительно стандартного пика. Любые пики, которые специалист в данной области техники рассматривает в качестве наличия полиморфной формы вещества, могут рассматриваться как эталонный пик, а относительные пики затем могут быть рассчитаны. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 18,0°, затем относительные пики будут иметь углы 2θ -2,4, 1,8 и 2,0° относительно стандартного пика.

Фиг. 16 иллюстрирует профиль термогравиметрического анализа (ТГА) I-263a Формы 3. Графики термограммы ТГА: потеря массы образца, выраженная в процентах, как функция температуры, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. Фиг. 16 иллюстрирует около 7,6% потери массы до 110,3°C. Фиг. 16 также иллюстрирует около 15,2% потери массы до 237,8°C. В некоторых вариантах реализации изобретения, Промежуточное соединение-263a Форма 3 характеризуется профилем ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 16. В некоторых вариантах реализации изобретения промежуточное соединение-263a Форма 3 характеризуется профилем ТГА, демонстрирующим около 7,6% потери массы до 110,3°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется профилем ТГА, демонстрирующим около 15,2% потери массы до 237,8°C. Потеря массы около 7,6% до 110,3°C, продемонстрированная на профиле ТГА, соответствует содержанию воды от около 2 до около 3 мол.экв. H_2O.

Фиг. 17 иллюстрирует профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) I-263a Формы 3. Графики термограмм ДСК: тепловой поток в виде функции температуры от образца, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется профилем ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 17. Фиг. 17 иллюстрирует эндотермический пик с началом около 50,1°C и пик при около 72,3°C. Фиг. 4 также иллюстрирует экзотермический пик с началом при около 148,0°C и пик при около 164,3°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик с началом около 50,1°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик при около 72,3°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется профилем ДСК, имеющим экзотермический пик с началом при около 148,0°C. В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется профилем ДСК, имеющим экзотермический пик при около 164,3°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 соединения 1-101 характеризуется по меньшей мере одной из следующих характеристик (I-i)-(I-iii):

(I-i) диаграмма XRPD, имеющая пики при углах 2θ 15,6, 16,2, 18,0 и 20,0°, как проиллюстрировано на фиг. 15;

(I-ii) профиль ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 17;

(I-iii) профиль ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 16.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами (I-i)-(I-iii). В некоторых вариантах реализации изобретения I-263a Форма 3 характеризуется всеми тремя свойствами (I-i)-(I-iii).

Соединения в твердой форме I-256b. Приведенный в данном документе перечень характеризующей информации, которая является достаточной, но не все из которой необходимо, для описания кристаллической Формы 1 безводного соединения I-256b ("I-256b Форма 1").

Фиг. 3 иллюстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) Формы 1 соединения I-256b, полученную с использованием CuKα-излучения. Пики, выявленные на фиг. 3, включают приведенные в таблице ниже.

Угол (2 Тета)	Относительная интенсивность
11,9	10,1%
14,8	9,9%
15,5	15,4%
16,3	37,4%
17,5	28,3%
18,7	34,8%
18,9	44,0%
19,7	20,2%
20,1	45,9%
20,6	30,0%
21,1	100,0%
21,8	15,1%
22,8	55,5%
23,3	32,1%
24,1	23,8%
25,8	10,2%
26,2	10,3%
27,0	38,3%
27,5	23,6%
27,8	19,6%
28,8	5,4%

В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пик при угле 2θ 21,1°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,1 и 22,8°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,1, 22,8, 20,1 и 18,9°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,1, 22,8, 20,1, 18,9, 27,0, 16,3 и 18,7°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей пики при углах 2θ 21,1, 22,8, 20,1, 18,9, 27,0, 16,3, 18,7, 23,3, 17,5, 24,1 и 27,5°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,1°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,2°. В некоторых вариантах реализации углы 2θ, приведенные выше, имеют погрешность ±0,3°. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 18,9±0,3° и имеющей пики при углах 2θ 1,2, 2,2 и 3,9° относительно стандартного пика. Термин "эталонный пик" относится к пику на XRPD дифрактограмме, который специалист в данной области техники рассматривает как оповещение полиморфной формы вещества, т.е. дифференцирован от шума прибора. Под "относительным" подразумевается, что наблюдаемый 2θ угол каждого пика будет представлять собой сумму угла 2θ стандартного пика и относительного угла 2θ этого пика. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 18,6°, относительные пики будут иметь углы 2θ 19,8, 20,8 и 22,5°; если эталонный пик имеет угол 26 18,7°, относительные пики будут иметь углы 2θ 19,9, 20,9 и 22,6°; если эталонный пик имеет угол 2θ 18,8°, относительные пики будут иметь углы 2θ 20,0, 21,0 и 22,7°; и пр. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ 18,9±0,3° и имеющей пики при углах 2θ -2,6, -0,2, 1,2, 2,2, 3,9 и 8,1° относительно стандартного пика. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется диаграммой XRPD, имеющей эталонный пик с углом 2θ±0,3° и имеющей пики при углах 2θ -2,6, -1,4, -0,2, 1,2, 2,2, 3,9, 4,4, 5,2, 8,1 и 8,6° относительно стандартного пика.

Любые пики, которые специалист в данной области техники рассматривает в качестве наличия полиморфной формы вещества, могут рассматриваться как эталонный пик, а относительные пики затем могут быть рассчитаны. Например, если эталонный пик имеет угол 2θ 21,1°, затем относительные пики будут иметь углы 2θ -2,2, 1,0 и 1,7° относительно стандартного пика.

В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением представляет собой или содержит по существу кристаллический I-256b Форма 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 70% по массе кристаллическую I-256b Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 80% по массе кристаллическую I-256b Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 90% по массе кристаллическую I-256b Форму 1. В некоторых вариантах реализации соединение в соответствии с данным изобретением содержит по меньшей мере 95% по массе кристаллическую I-256b Форму 1.

Фиг. 12 иллюстрирует профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) I-256b Формы 1. Графики термограмм ДСК тепловой поток в виде функции температуры от образца, изменение скорости температуры составляет около 10°С/мин. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 12. Фиг. 12 иллюстрирует эндотермический пик с началом около 157,7°С и пик при около 163,9°С. Фиг. 12 также иллюстрирует экзотермический пик с началом при около 167,1°С и пик при около 172,6°С. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик с началом около 157,7°С. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим эндотермический пик при около 163,9°С. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим экзотермический пик с началом при около 167,1°С. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ДСК, имеющим экзотермический пик при около 172,6°С.

Фиг. 13 иллюстрирует профиль термогравиметрического анализа (ТГА) I-256b Форма 1. Графики термограммы ТГА потеря массы образца, выраженная в процентах, как функция температуры, изменение скорости температуры составляет около 10°С/мин. Фиг. 13 иллюстрирует около 0,3% потери массы до 141,3°С. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 13. В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется профилем ТГА, имеющим около 0,3% потери массы до 141,3°С.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется по меньшей мере одной из следующих характеристик (I-i)-(I-iii):

(I-i) диаграмма XRPD, имеющая пики при углах 2θ 21,1, 22,8, 20,1 и 18,9°;

(I-ii) профиль ДСК, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 12;

(I-iii) профиль ТГА, по существу, как проиллюстрировано на фиг. 13.

В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами (I-i)-(I-iii). В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами (I-i)-(I-v). В некоторых вариантах реализации изобретения I-256b Форма 1 характеризуется всеми тремя свойствами (I-i)-(I-iii).

Как описано выше, в настоящем описании представлены соединения, которые пригодны в качестве ингибиторов SAE и, следовательно, представленные соединения могут быть пригодны для лечения пролиферативных, воспалительных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных расстройств.

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть пригодны для лечения рака. При использовании в настоящем документе термин "рак" относится к клеточному расстройству, характеризующемуся неконтролируемой или неупорядоченной пролиферацией клеток, пониженной клеточной дифференцировкой, ненадлежащей способностью вторгаться в окружающие ткани и/или способностью образовывать новообразование на эктопических центрах. Термин "рак" включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и кровяные опухоли (гематологические злокачественные образования). Термин "рак" включает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин "рак" дополнительно охватывает первичные и метастатические раковые заболевания.

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 приме-

нения при лечении рака.

Неограничивающие примеры солидных опухолей, которые можно лечить описанными ингибиторами, включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря, включая инвазивный рак мочевого пузыря; рак толстой и прямой кишок; рак щитовидной железы, рак желудка, рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак почек, включая, например, метастатическую почечно-клеточную карциному; рак печени, включая, например, гепатоцеллюлярный рак и рак внутрипеченочных желчных протоков; рак легких и бронхов, включая немелкоклеточный рак легких (NSCLC), плоскоклеточный рак легких, бронхиолоальвеолярную карциному (BAC), аденокарциному легких и мелкоклеточный рак легких (SCLC); рак яичников, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак матки, включая, например, рак тела матки и рак шейки матки; эндометриальный рак; рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак носоглотки, рак полости рта и глотки; меланому; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; рак головного мозга, включая, например, глиому/глиобластому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; нейроэндокринные, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; рак костей и саркому мягких тканей.

Неограничивающие примеры гематологических злокачественных заболеваний, которые можно лечить с помощью описанных ингибиторов, включают острый миелоидный лейкоз (AML); хронический миелогенный лейкоз (CML), включая ускоренный CML и бластный криз CML (CML-BP); острый лимфобластный лейкоз (ALL); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); болезнь Ходжкина (HD); неходжкинскую лимфому (NHL), включая фолликулярную лимфому и лимфому мантийных клеток; лимфому B-клеток, включая диффузную B-крупноклеточную лимфому (DLBCL); лимфому T-клеток; множественную миелому (MM); амилоидоз; макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластические синдромы (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (RARS), рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB) и RAEB в трансформации (RAEB-T); мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL); лимфому маргинальной зоны; тлеющую множественную миелому и миелопролиферативные синдромы.

В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему описанию пригодны для лечения рака молочной железы, рака легких, рака яичников, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по настоящему описанию пригодны для лечения неходжкинской лимфомы (NHL). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по настоящему описанию пригодны для лечения вялотекущей неходжкинской лимфомы (NHL). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по настоящему описанию пригодны для лечения фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы мантийных клеток или лимфомы маргинальной зоны. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по настоящему описанию пригодны для лечения диффузной B-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) или хронического миелогенного лейкоза (CLL). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по настоящему описанию пригодны для лечения множественной миеломы. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по настоящему описанию пригодны для лечения острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML) или миелодиспластического синдрома (MDS).

В других вариантах реализации соединения по настоящему описанию пригодны для лечения воспалительных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, аллергию/анафилаксию, острое и/или хроническое воспаление, ревматоидный артрит, аутоиммунные расстройства, тромбоз, гипертонию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера.

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

Следует также понимать, что некоторые соединения по 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 по настоящему изобретению, которая при введении реципиенту может прямо или косвенно образовывать соединение по 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 по 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, гептаноатные, гексаноатные, йодистоводородные, 2-гидроксиэтансульфонатные, 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 $N^+(C_{1-4}$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 по настоящему описанию дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду, которые в контексте настоящего документа включают любые и все растворители, разбавители или другие жидкие среды, добавки для диспергирования или суспендирования, 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 по 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; трисиликат магния; поливинилпирролидон; полиакрилаты; воски; блокполимеры полиэтилена-полиоксипропилена; животный жир; сахара, такие как лакоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный 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. В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с данным описанием включают соединение формулы (I) (5 мг/мл); сульфобутиловые эфиры β-циклодекстрина, натриевые соли (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% мас./об.); причем композиция доведена до pH 2±0,2, используя 25 мм HCl и H_3PO_4; и вода для инъекций (необходима для заполнения объема, например, 5 или 10 мл). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с данным описанием включают соединение формулы (I) (10 мг/мл); сульфобутиловые эфиры β-циклодекстрина, натриевые соли (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% мас./об.); композиция доведена до pH 2±0,2, используя 50 мм, H_3PO_4; и вода для инъекций (необходима для заполнения объема, например, 10 мл).

В другом аспекте представлен способ лечения пролиферативного, воспалительного, сердечно-сосудистого или нейродегенеративного расстройства, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации настоящего описания "эффективное количество" соединения или фармацевтической композиции является количеством, эффективным для лечения пролиферативного, воспалительного, инфекционного, неврологического или сердечно-сосудистого расстройства, или является количеством, эффективным для лечения рака. В других вариантах реализации "эффективное количество" соединения представляет собой количество, которое ингибирует связывание SAE.

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 по 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 по 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 по настоящему описанию могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, интраперитонеально, локально (например, в виде порошков, мазей, лосьонов или капель), буккально, например в виде пероральных или назальных спреев, или подобными способами, в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах реализации соединения по 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, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие 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 суспендирующих агентов. Стерильный пре-

парат 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 синтетические моно- 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 по 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(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Композиции депо для инъекций также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений по 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 a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) средствами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) 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, общеизвестные 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. Твердые композиции такого же типа могут быть использованы также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых используют такие вспомогательные, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

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 соедине-

ние 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 по настоящему описанию включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. 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 мембраны, контролирующей скорость, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему описанию или их фармацевтическую композицию вводят в сочетании с противораковым агентом. При использовании в настоящем документе термин "противораковый агент" относится к любому агенту, который вводят онкологическому пациенту для лечения рака. Комплексная терапия включает введение терапевтических агентов параллельно или последовательно. Альтернативно, терапевтические агенты могут быть объединены в одной композиции, которую вводят пациенту.

В одном варианте реализации изобретения химические соединения по настоящему изобретению используются в комбинации с другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный терапевтический агент выбирают из других ингибиторов SAE (серьезных нежелательных явления). В других вариантах реализации изобретения химическое соединение по настоящему изобретению применяют в сочетании с терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из цитотоксических агентов, лучевой терапии и иммунотерапии. В некоторых вариантах реализации изобретения химические соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с химиотерапевтическим препаратом для лечения рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской лимфомы, включая DLBCL (диффузную В-крупноклеточную лимфому) и CLL (хронический лимфоцитарный лейкоз). Химиотерапевтические препараты включают, но не ограничиваются ими, R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин и этопозид), R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, высокие дозы цитарабина и цисплатина) и R-GDP (ритуксимаб, гемцитабин, цисплатин и дексаметазон). Понятно, что в пределах объема настоящего изобретения могут быть использованы другие комбинации.

Эти дополнительные агенты могут быть введены отдельно от предусмотренной комбинированной терапии как часть многократной схемы приема лекарственного средства. В качестве альтернативы эти агенты могут быть частью разовой лекарственной формы, смешанной вместе с химическим веществом по настоящему изобретению. При введении в качестве части комбинированной терапии два терапевтических агента могут применяться одновременно, последовательно или с перерывами. Комбинированная терапия может быть использована для любого из терапевтических показаний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения комбинированную терапию применяют для лечения пролиферативного расстройства (например, рака) у пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения пролиферативное расстройство представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз или острый лимфобластный лейкоз.

Другой аспект настоящего описания относится к ингибированию активности SAE в биологическом образце или у пациента, и указанный способ включает введение пациенту или приведение в контакт указанного биологического образца с соединением формулы (I) или с композицией, содержащей указанное соединение. Термин "биологический образец" в контексте настоящего документа включает, в общем, in vivo, in vitro и ex vivo материалы, а также включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; биопсийные материалы, полученные из организма млекопитающего, или их экстракты и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

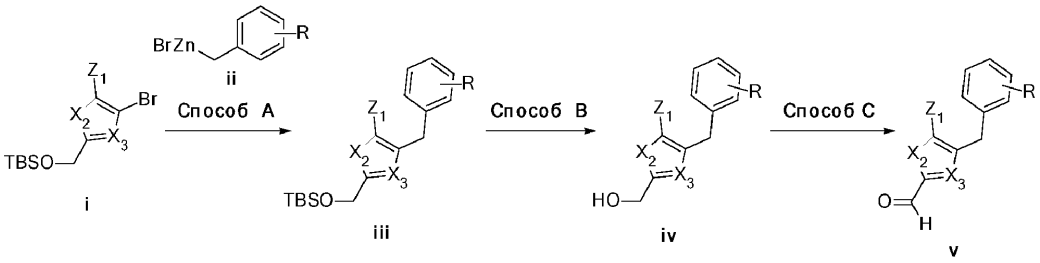
В другом аспекте настоящего описания представлен набор, содержащий отдельные контейнеры в единой упаковке, где фармацевтическое соединение или его композиции и/или соли, описанные в настоящем документе, представлены в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями для применения при лечении одного или более расстройств, симптомов и заболеваний, в которых играет роль SAE.

Общие способы синтеза и промежуточные соединения

Соединения по 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

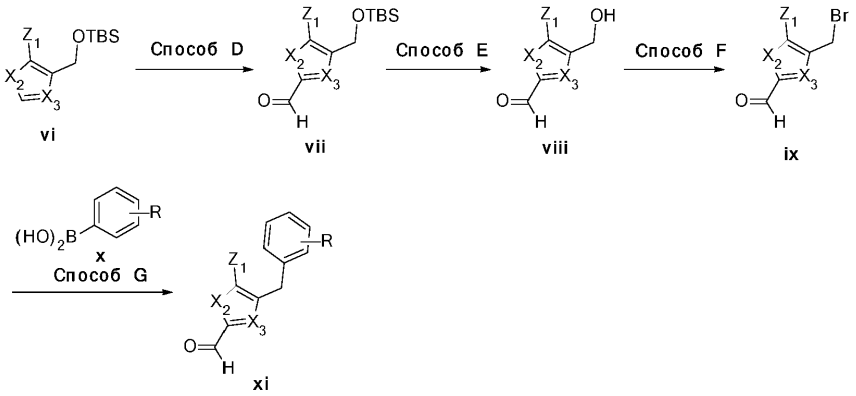
Общий способ получения альдегида v



На схеме 1 описан синтез альдегидов v. Превращение i в соединение iii осуществляется реакцией сочетания в присутствии палладия с цинкорганическим реагентом ii в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан или ТГФ, при повышенной температуре или микроволновом облучении (способ A). Снятие защитной группы TBS iii осуществляется обработкой TBAF или кислотой, такой как водн. HCl или ТФК (способ B). Дальнейшая обработка окислителем, таким как MnO_2 или периодинаном Десс-Мартина, в ДХМ дает альдегид v (способ C).

Схема 2

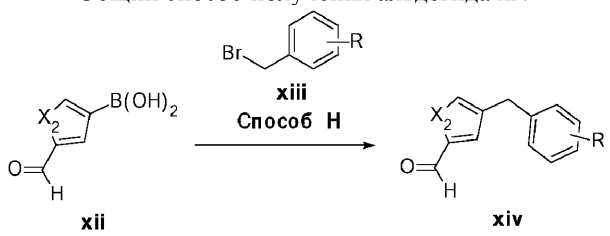
Общий способ получения альдегида xi



На схеме 2 описан синтез альдегидов xi. Формилирование соответствующего гетероарила vi в присутствии алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi и ДМФА в ТГФ, при низкой температуре дает альдегиды vii (способ D), с которых затем снимают защитную группу TBAF или кислоты, такой как водн. HCl или ТФК, с получением соединений формулы viii (способ E). Образование метиленбромида достигается с использованием подходящего реагента, например PPh_3 и CBr_4 в ДХМ, с получением галогенидов формулы ix (способ F). Галогениды ix могут быть подвергнуты реакции сочетания с производными борной кислоты x в подходящих условиях, например $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, в подходящем растворителе, таком как смесь диоксан-вода при повышенной температуре или микроволновом облучении, с получением соединений формулы xi (способ G).

Схема 3

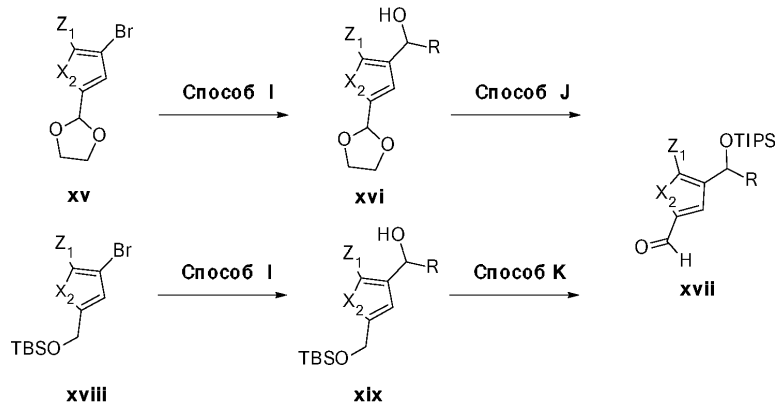
Общий способ получения альдегида xiv



На схеме 3 описан синтез альдегидов xiv. Соответствующие производные борной кислоты xii могут быть соединены с алкил или арилгалогенидом, таким как бензилбромид в стандартных условиях реакции сочетания Сузуки, таких как $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, диоксан/вода, повышенная температура или микроволновое облучение с получением соединений формулы xiv (способ H).

Схема 4

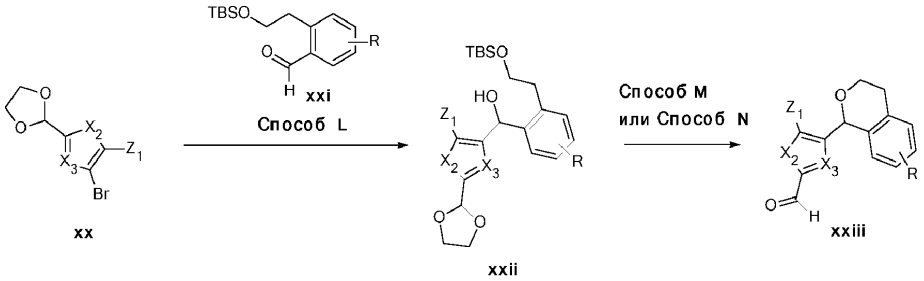
Общий способ получения альдегида xvii



На схеме 4 описан синтез альдегидов xvii. Литирование соответствующих гетероарилбромидов xv с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi, и добавление подходящих альдегидов или кетонов дает спирты xvi (способ I). Защита спирта такой группой, как TIPS или TBS, с последующим отщепление ацетальной группы, используя кислую среду, такую как водн. HCl/ТГФ или ионообменную смолу Dowex, в подходящем растворителе, таком как ацетон, дает альдегиды xvii (способ J). В альтернативном варианте силилэфир xviii литируют аналогичным образом и приводят в контакт с подходящими альдегидами или кетонами с получением спиртов xix. Защита с последующим селективным снятием защитной группы первичного силилэфира в мягких кислых условиях, таких как 1% HCl в этаноле, с последующим окислением, используя периодинан Десс-Мартина или MnO_2 в подходящем растворителе, таком как ДХМ, дает альдегиды xvii (способ K).

Схема 5

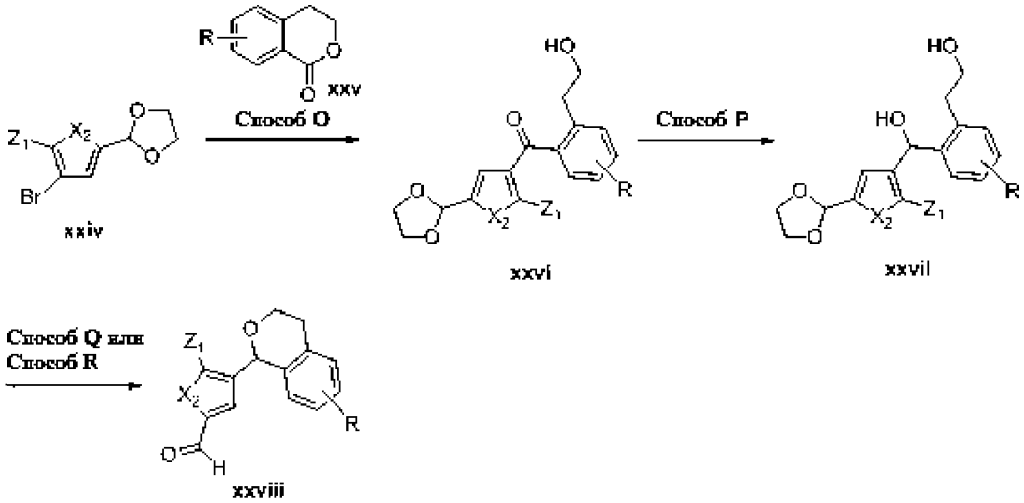
Общий способ получения изохроман-замещенного альдегида xxiii



На схеме 5 описан синтез альдегидов xxiii, замещенных кольцом изохромана. Литирование соответствующего бромида xx с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi, затем добавление альдегидов xxi дает спирты xxii (способ L). Циклизация и снятие защиты с образованием альдегида xxiii происходит в кислых условиях, таких как водн. HCl/ТГФ или ТФК/вода (способ M). В альтернативном варианте снятие защитной группы первичных силилэфиров с последующей активацией первичных спиртов, такой как превращение в йодид или мезилат, облегчает циклизацию, используя Ag_2O или основание, такое как NaH в подходящем растворителе, таком как Et_2O или ДМФА. Снятие защитных групп ацеталей дает альдегиды xxiii (способ N).

Схема 6

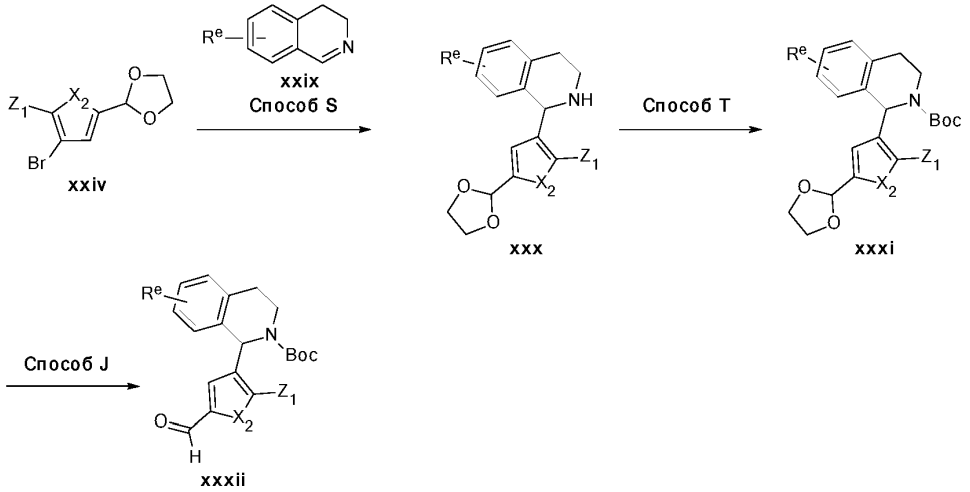
Общий способ получения изохроман-замещенных альдегидов xxviii



На схеме 3b описан альтернативный способ синтеза альдегидов xxviii, замещенных кольцом изохромана. Литирование соответствующего бромида с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi, при низкой температуре, затем добавление лактонов xxv дает кетоны xxvi (способ O). Восстановление кетона с помощью восстановителя, такого как $NaBH_4$ в подходящем растворителе, таком как ТГФ, дает спирты xxvii (способ P). В кислых условиях, таких как водн. HCl/ТГФ или ТФК/вода, циклизация и снятие защиты происходят с образованием альдегида xxviii (способ Q). В альтернативном варианте активация первичных спиртов, такая как превращение в йодид или мезилат, облегчает циклизацию, используя Ag_2O или основание, такое как NaH в подходящем растворителе, таком как Et_2O или ДМФА. Снятие защитной группы ацеталей в кислых условиях, таких как водн. HCl/ТГФ или ТФК/вода дает альдегиды xxviii (способ R).

Схема 7

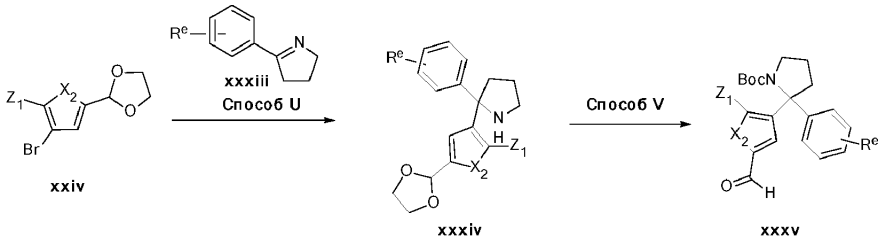
Общий способ получения тетрагидроизохинолин-замещенного альдегида xxxii



На схеме 4 описан синтез альдегидов xxxii, замещенных тетрагидроизохинолиновым кольцом. Литирование подходящего гетероарилбромида с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi при низкой температуре и добавление дигидроизохинолинов (имин) xxix в присутствии кислоты Льюиса, такой как комплекс BF_3 Et_2O, дает тетрагидроизохинолины xxx (способ S). Защита аминов в общих условиях, таких как $(Boc)_2O$/DMAP в ацетонитриле, дает карбаматы xxxi (способ T). Отщепление ацетальной группы, используя кислые условия, такие как водн. HCl/ТГФ или ионообменная смола Dowex в подходящем растворителе, таком как ацетон, дает альдегиды xxxii (способ J).

Схема 8

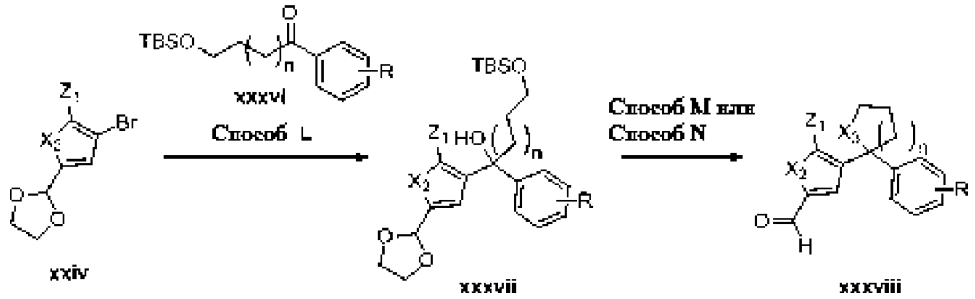
Общий способ получения пирролидин замещенного альдегида xxxv



На схеме 8 описан синтез альдегидов, замещенных пирролидиновым кольцом. Литирование подходящих бромидов с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi, при низкой температуре и добавление дигидропирролидинов (имин) xxxiii дает промежуточный пирролидин xxxiv (способ U). Ацетали xxxiv обрабатываются в кислых условиях, таких как водн. HCl/ацетон или Dowex/ацетон, с последующей защитой аминов в обычных условиях, таких как $(Boc)_2O$, DMAP в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, дает альдегиды xxxv (способ V).

Схема 9

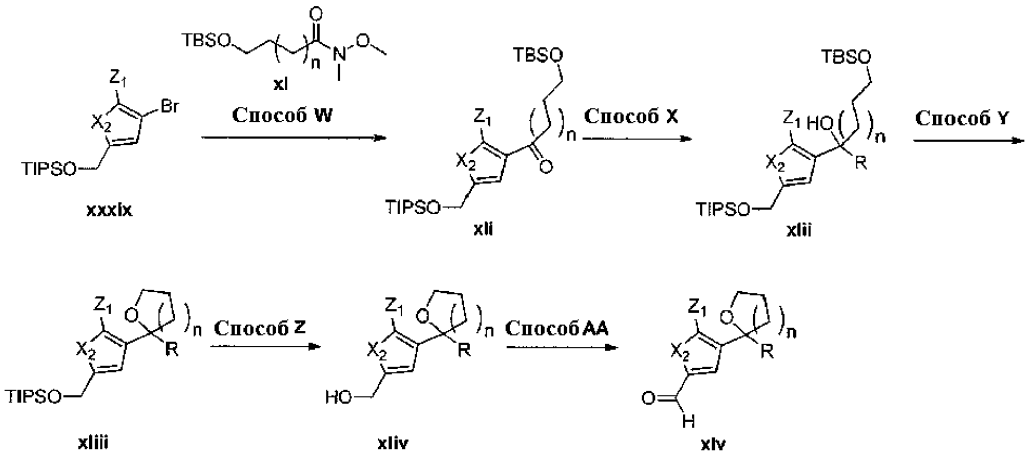
Общий способ получения тиофен и фуранальдегидов xxxviii



На схеме 9 описан синтез альдегидов xxxviii. Спирты xxxvii могут быть получены с помощью соответствующий бромидов xxiv и производных фенилкетонов xxxvi в аналогичных условиях реакции, описанной на схеме 5 (способ L). В кислых условиях, таких как водн. HCl/ТГФ или ТФК/вода, циклизация и снятие защиты происходят с образованием альдегидов xxxviii (способ M). В альтернативном варианте снятие защитной группы первичных силилэфиров, с последующей активацией первичных спиртов, такой как превращение в иодид или мезилат, облегчает циклизацию, используя Ag_2O или основание, такое как NaH в подходящем растворителе, таком как Et_2O или ДМФА. Снятие защитной группы ацеталей в кислых условиях, таких как водн. HCl/ацетон или Dowex/ацетон, дает альдегиды xxxviii (способ N). В альтернативном варианте тритильная серосодержащая группа вместо TBS эфирной группы дает соответствующий альдегид xxxviii.

Схема 10

Общий способ получения альдегидов xlv

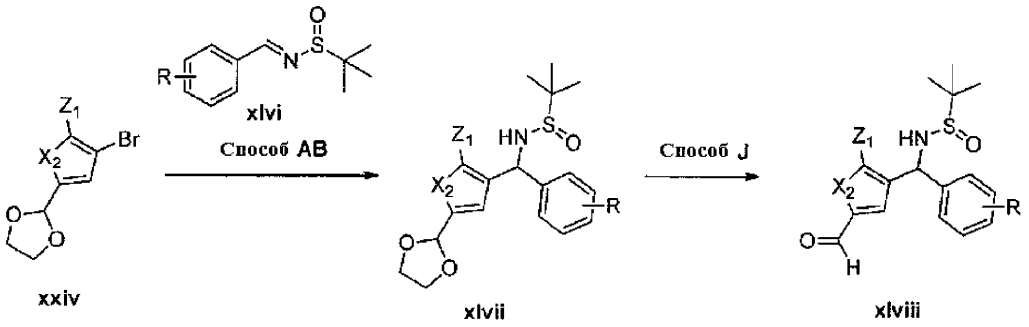


На схеме 10 описан синтез альдегидов xlv. Литирование подходящих бромидов xxxix с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi, при низкой температуре и добавлении амидов Вайнреба xl дает соответствующие кетоны xli (способ W). Подвергая кетоны xli алкилированию с соответствующими реагентами Гриньяра или алкиллитием в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре, дает спирты xlii (способ X). Снятие защитной группы TBS с последующей внутренней циклизацией в кислых условиях, таких как 1% HCl в этаноле, дает производные тетрагидрофурана xliii

(способ Y) и затем снятие защитной группы TIPS, используя TBAF или кислоту, такую как водн. HCl/ТГФ или ТФК/вода (способ Z), с последующим окислением MnO_2 или периодинаном Десс-Мартина в подходящем растворителе, таком как ДХМ, обеспечивает альдегиды xlv (способ AA).

Схема 11

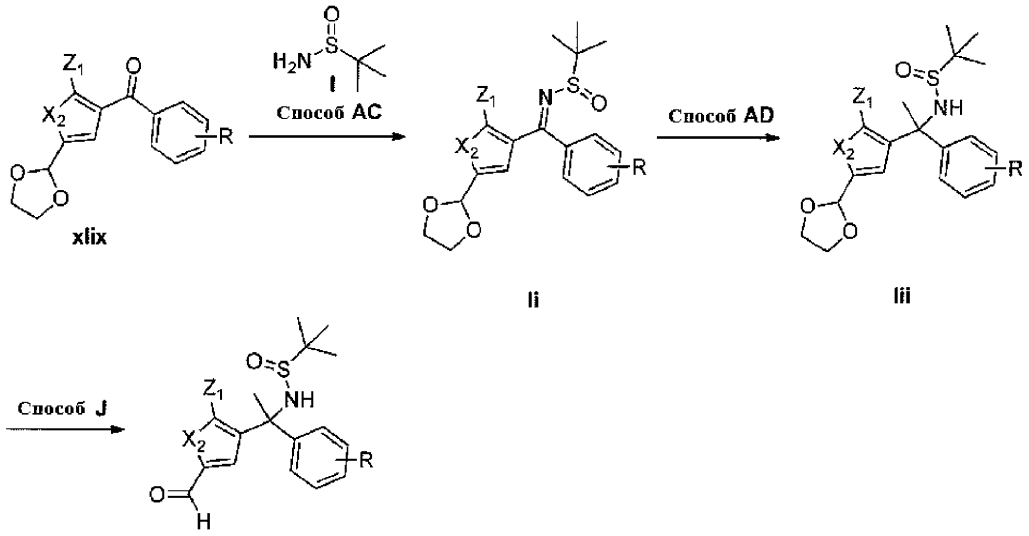
Общий способ получения альдегидов xlviii



На схеме 11 описан синтез альдегидов xlviii. Литирование подходящих бромидов xxiv с использованием алкиллития, такого как n-BuLi или трет-BuLi, при низкой температуре и добавлении сульфонамидов xlvi дает соединения формулы xlvii (способ AB). Снятие защиты ацетальной группы в условиях, аналогичных тем, что описаны в схеме 5, дает альдегиды xlviii (способ J).

Схема 12

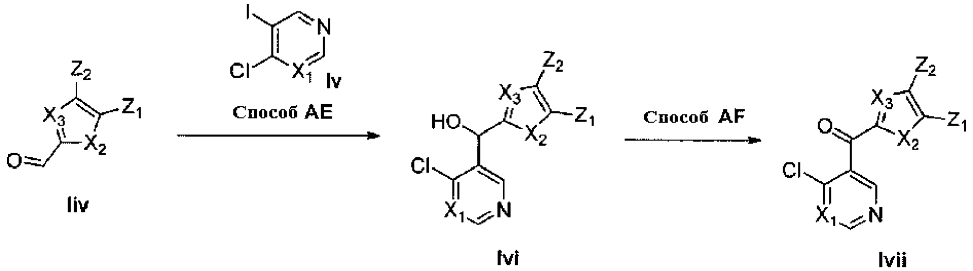
Общий способ получения альдегида liii



На схеме 12 описан синтез альдегидов liii. Конденсация подходящего кетона xlix и 2-метилпропан-2-сульфинамида 1, используя кислоту Льюиса, такую как $Ti(OEt)_4$ в подходящем растворителе, таком как ТГФ, дает промежуточные соединения li. Соединения li обрабатывают MeLi при низкой температуре с получением соединений формулы lii, а снятие защиты ацетальной группы в условиях, аналогичных тем, что описаны в схеме 5, дает альдегиды liii (способ J).

Схема 13

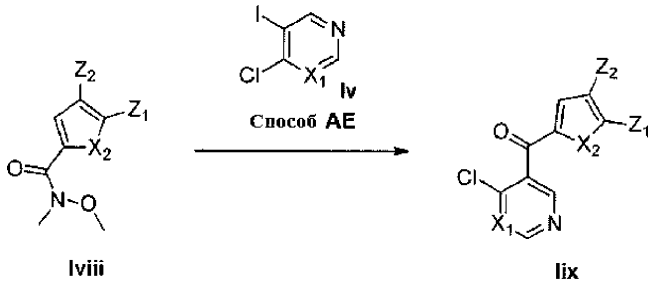
Общий способ получения диарилкетонов lvii



На схеме 13 описан синтез промежуточных диарилкетонов lvii. Затем может быть литирование бис-галогенированных пиримидинов или пиридинов lv добавлением альдегидов liv с получением диарил-спиртов lvi (способ AE). Оксиление, например, MnO_2 или периодинаном Десс-Мартина обеспечивает диарилкетоны lvii (способ AF).

Схема 14

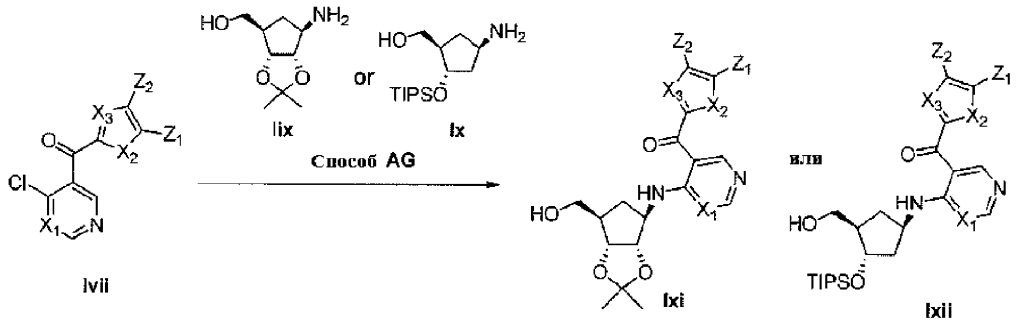
Общий способ получения диарилкетонов lix



На схеме 14 изображен возможный способ получения диарилкетонов lix по реакции амидов Вайнреба lviii с бис-галогенированными пиримидинами или пиридинами lv (способ AE).

Схема 15

Общий способ синтеза кетоариламинов lxi и lxii



На схеме 15 проиллюстрирован синтетический путь получения соединений формулы lxi и lxii. Диарилкетоны lvii могут быть обработаны подходящими аминами, такими как (1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропилиденил)дигидрокси-4-гидроксиметилциклопентан lix (полученный в соответствии с Claiborne, C.F. et al.; PCT Application Publication WO 2008/019124) или lx в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3, DIEA или TEA, в полярном растворителе, таком как изо-PrOH, PrOH, n-BuOH или ДМФА (способ AG).

В данной реакции могут быть использованы альтернативные амины (способ AG, схема 15), такие как продемонстрированы общей формулой lxiii и представлены lxiv-lxix на схеме A. Соли аминов, такие как гидрохлорид, как правило, могут быть использованы в этой реакции с соответствующими эквивалентами основания. Для амина lxiv см. Ober, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149; для lxv см. Armitage, I. et al., US Patent Application Publication 2009/0036678; для lxvi, lxvii, lxix 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.

Схема A

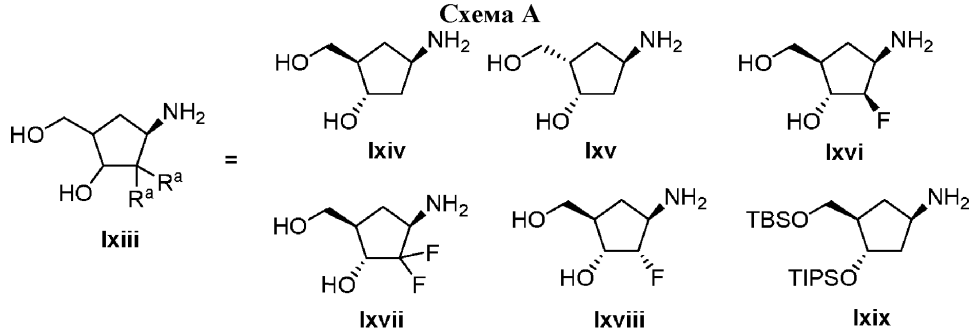
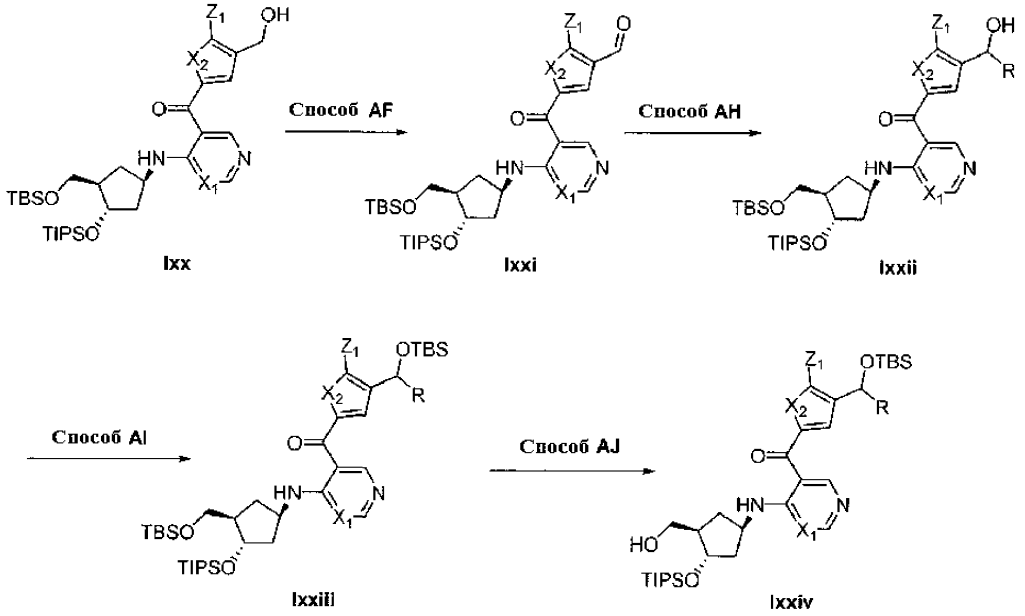


Схема 16

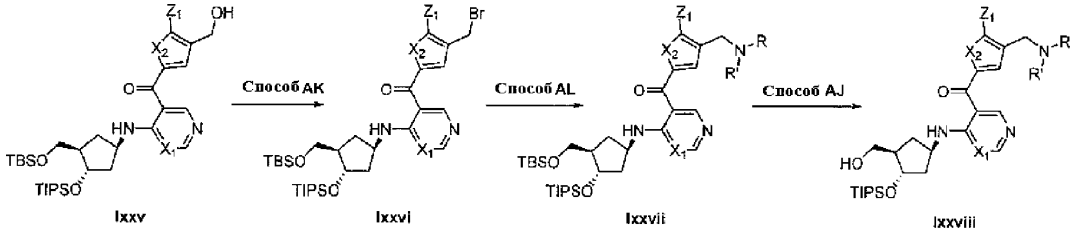
Общий способ получения промежуточных кетоарилов lxxiv



На схеме 16 изображен синтез промежуточных диарилкетонов lxxiv. Промежуточные спирты lxx могут быть окислены до альдегидов lxxi (способ AF). Альдегиды lxxi могут быть подвергнуты взаимодействию с соответствующими реагентами Гриньяра или литийорганическими реагентами с получением соединений формулы lxxii (способ AH). Подходящая защита, такая как группа TBS или TIPS, в общих условиях (способ AI) и снятие защитной группы первичного TBS эфира в мягких кислых условиях, таких как 1% водн. HCl в этаноле, при низкой температуре дают соединения формулы lxxiv (способ AJ).

Схема 17

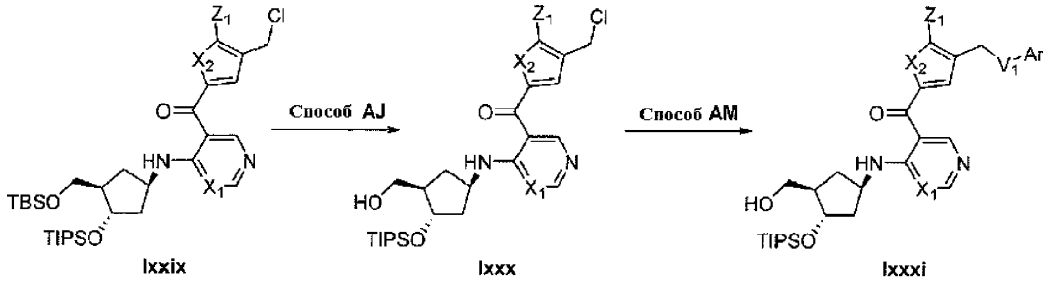
Общий способ получения промежуточных кетоарилов lxxviii



На схеме 17 описан синтез промежуточных кетоарилов lxxviii. Промежуточные спирты lxxv активируются, например, превращением в бромид или хлорид в стандартных условиях, таких как PPh_3 с CBr_4 или CCl_4 в подходящем растворителе, таком как ДХМ, с получением промежуточных алкилгалогенидов lxxvi (способ AK), и вступают в контакт с подходящими аминами в присутствии основания, такого как DIEA или Et_3N, с получением аминопроизводных lxxvii (способ AL). Также могут быть использованы дополнительные нуклеофилы. Например, бромид может приводиться в контакт со спиртом или алкоксидом с получением простых эфиров. Нуклеофильный азот может быть частью ароматического кольца, например пиррола, имидазола или индола. Стратегия подходящей защиты/снятия защитной группы, такая как продемонстрирована в способе AJ на схеме 16, дает промежуточные соединения lxxviii.

Схема 18

Общий способ получения промежуточных кетоарилов lxxxi

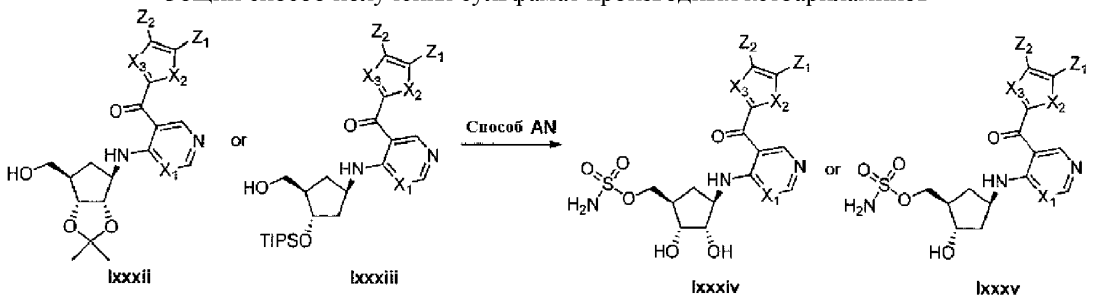


На схеме 18 описан синтез промежуточных кетоарилов lxxxi, где V_1 представляет собой S или O. Спирт активируется, например, превращением в бромид или хлорид и приведением в контакт с соответствующим спиртом или производными тиола, такими как необязательно замещенными фенолами или

бензолтиолами, с получением промежуточного простого эфира или тиоэфира lxxxi.

Схема 19

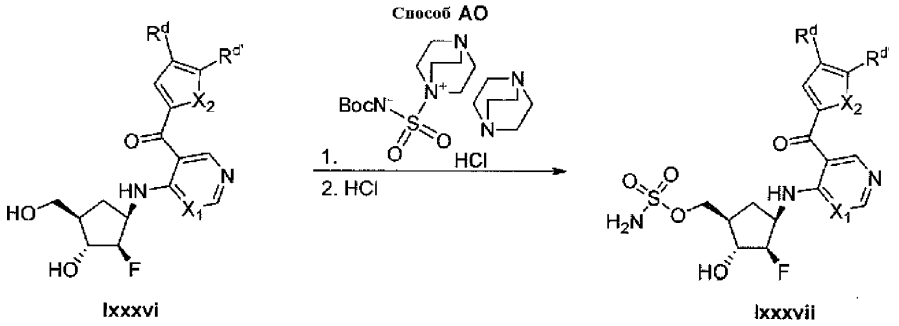
Общий способ получения сульфамат производных кетоариламинов



На схеме 19 проиллюстрирован синтез соединений общей структурой lxxxiv и lxxxv. Двухстадийная последовательность, включающая сульфамирование и снятие защитной группы, завершает синтез кетопиримидинов (кетопиридинов) lxxxiv и lxxxv. Ацетонид может быть удален в кислых условиях, таких как водн. HCl/ТГФ или ТФК/вода, и силильная группа может быть удалена в кислых условиях, таких как водн. HCl/ТГФ H_3PO_4/ацетонитрил или ТФК/вода, или используя подходящий источник фтора, такой как TBAF или TASF. В случае использования бис-защищенного диола, такого как lxix, силильная группа (TBS) может быть селективно удалена из первичного спирта (например, мягкие кислые условия при пониженной температуре, такой как 1% HCl в EtOH при 4°C) до сульфамирования. В случае использования аминов с незащищенными спиртовыми группами, такими как lxiv-lxviii, может быть использована подходящая стратегия защиты групп с получением желаемого сульфамата. Например, защита свободных спиртов может быть осуществлена длительной обработкой TBSCl в ДМФА, который затем подвергают селективному снятию защиты первичной силильной группы в мягких кислых условиях при пониженной температуре. Последующие сульфамирование и снятие защитной группы обеспечивают желаемый сульфамат.

Схема 20

Методика селективного сульфамирования



Также может быть использована проиллюстрированная на схеме 11 методика селективного сульфамирования. В данной методике используется модифицированный реактив Берджесса (Armitage, I. et al., Org. Lett. 2012, 14, 2626-2629) с последующей обработкой кислотой для снятия защиты с сульфамата (способ AO).

Получение иллюстративных соединений

Определения:

AA - метод ЖХМС с применением ацетата аммония,

ACN - ацетонитрил,

водн. - водный,

Boc - трет-бутоксикарбонил,

BPR - регулятор обратного давления,

C - Цельсия,

CBS - Кори-Бакши-Шибата,

ДХМ - дихлорметан,

DEA - диэтиламин,

DIAD - диизопропил азодикарбоксилат,

DIBA1-H - гидрид диизобутилалюминия,

DIEA - диизопропилэтиламин,

DMA - диметилацетамид,

DMAP - N,N-диметил-4-аминопиридин,

DME - диметиловый эфир,

ДМФА - диметилформамид,

ДМСО - диметилсульфоксид,
EtOAc - этилацетат,
FA - метод ЖХМС с использованием муравьиной кислоты,
СП - скорость потока,
ч - час(ы),
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
IC_{50} - концентрация ингибирования 50%,
KHMDS - гексаметилдисилазид калия,
LAH - алюмогидрид лития,
ЖХМС - жидкостная хроматомасс-спектрометрия,
LC - жидкостная хроматография,
m/z - масса к заряду,
мин - минута(ы),
NBS - N-бромсукцинимид,
NCS - N-хлорсукцинимид,
NMM - N-метилморфолин,
NMP - N-метилпирролидон,
ЯМР - ядерный магнитный резонанс,
PPh_3 - трифенилфосфин,
PPTS - п-толуолсульфонат пиридиния,
psi - фунтов на квадратный дюйм,
PTSA - п-толуолсульфокислота,
R_f - фактор удерживания,
к.т. - комнатная температура,
СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография,
STAB - триацетоксиборгидрид натрия,
TAS-F - дифтортриметилсиликат трис-(диметиламино)сульфония,
TBAF - фторид тетрабутиламмония,
TBS - трет-бутилдиметилсилил,
TEA - триэтиламин,
TEMPO - (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил,
ТФК - трифторуксусная кислота,
ТГФ - тетрагидрофуран,
TIPS - триизопропилсилил,
ТСХ - тонкослойная хроматография,
ТМС - триметилсилил.

Аналитические методы

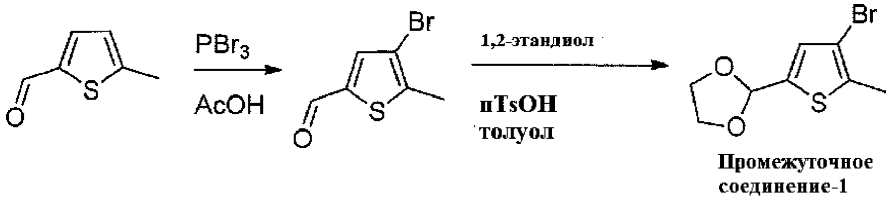
Условия ЯМР: Спектры ^1H ЯМР записывали на спектрометре Bruker 400 МГц, если не указано иное.

Условия ЖХМС.

Данные ЖХМС записывали на системе Hewlett-Packard HP1100 или Agilent серии 1100, подключенной к масс-спектрометру, используя обращенно-фазовые условия с применением колонок C18. Использовали различные градиенты и время записи для наилучшей характеристики соединений. Состав подвижных фаз основан на смесях ACN/воды, содержащих один из двух модификаторов: 0,1% муравьиной кислоты (способы, обозначенные FA) или 10 мМ ацетата аммония (способы, обозначенные AA). Пример использованного градиента растворителя представляет собой 100% мобильную фазу A (мобильная фаза A=99% воды + 1% ACN + 0,1% муравьиной кислоты) до 100% мобильной фазы B (мобильная фаза B=95% ACN + 5% воды + 0,1% муравьиной кислоты) со скоростью потока 1 мл/мин за 16,5 мин.

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.

Пример 1. 2-(4-Бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан, Промежуточное соединение-1



Промежуточное соединение-1

Стадия 1. 4-Бром-5-метил-2-тиофенкарбальдегид.

В 1000 мл круглодонную колбу помещали 5-метил-2-тиофенкарбоксальдегид (15 г, 120 ммоль) и уксусную кислоту (200 мл, 4000 ммоль). Добавляли пиридиний трибромид (48,5 г, 137 ммоль). Нагревали при 40°C в масляной бане в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали в воду (1 л). Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические вытяжки промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, а затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход = 11,44г).

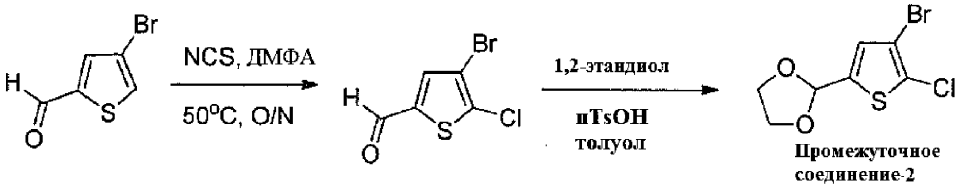
^{1}H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d_6) δ 9,87 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 2,52 (с, 3H).

Стадия 2. 2-(4-Бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан.

В круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбальдегид (4,23 г, 20,6 ммоль), 1,2-этандиол (7,80 мл, 1,402 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновую кислоту (0,39 г, 2,1 ммоль) и 100 мл толуола. Полученную реакционную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. Добавляли EtOAc и смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали (смесь изомеров гексана/EtOAc=9/1 в качестве элюента) с получением 4,2 г указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,99 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,15-4,09 (м, 2H), 4,06-3,99 (м, 2H), 2,40 (с, 3H).

Пример 2. 2-(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан, Промежуточное соединение-2



Стадия 1. 4-Бром-5-хлортиофен-2-карбальдегид.

К раствору 4-бромтиофен-2-карбальдегида (20 г, 100 ммоль) в ДМФА (49 мл, 630 ммоль) порциями добавляли N-хлорсукцинимид (21 г, 160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до к.т., а затем выливали в 500 мл ледяной воды (образуется светло-розовый осадок). Осадок отфильтровывали с помощью вакуумной фильтрации, а затем сушили в вакуумной печи с получением 19,35 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

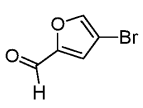
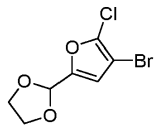
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,79 (с, 1H), 7, 62 (с, 1H).

Стадия 2. 2-(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан.

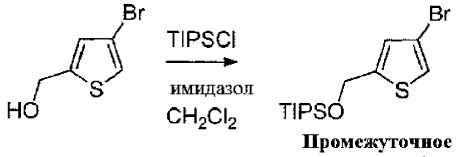
К раствору 4-бром-5-хлортиофен-2-карбальдегида (19,35 г, 85,81 ммоль) в толуоле (300 мл, 2000 ммоль) добавляли 1,2-этандиол (23,9 мл, 429 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,816 г, 4,29 ммоль). Реакционную колбу оснащали насадкой Дина-Старка и смесь перемешивали при кипячении в течение ночи под аргоном. Реакционную смесь гасили водой (300 мл), экстрагировали EtOAc (3×150 мл), промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением ~28 г неочищенного продукта в виде коричневого масла. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка 330 г, заполненная ДХМ) 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 20 мин с получением 21,25 г указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,99 (д, J=0,5 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,15-4,07 (м, 2H), 4,07-3,99 (м, 2H).

Соединение, перечисленное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, исходя из соответствующих исходных соединений:

Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
	 Промежуточное соединение-3	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,53 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,17 - 4,07 (м, 2H), 4,07 - 3,97 (м, 2H).

Пример 3. [(4-Бром-2-тиенил)метокси](триизопропил)силан, Промежуточное соединение-4

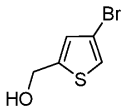
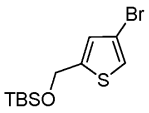


Промежуточное соединение-4

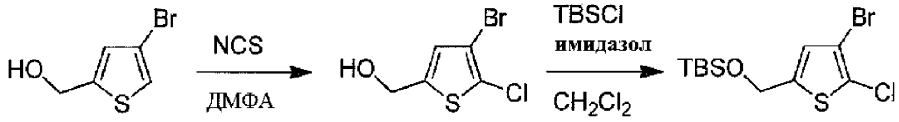
К раствору (4-бром-2-тиенил)метанола (9,11 г, 47,2 ммоль) в ДХМ (200 мл, 4000 ммоль) добавляли 1Н-имидазол (4,82 г, 70,8 ммоль), затем при комнатной температуре добавляли триизопропилсилилхлорид (12,5 мл, 59,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили добавлением воды (150 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток загружали в колонку в виде раствора в смеси изомеров гексана. Проводили хроматографию (колонка 330 г, 0-5% EtOAc:смесь изомеров гексана в течение 40 мин) с получением указанного в заголовке соединения. Выход = 15,6 г.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,14 (с, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 1,26-1,04 (м, 21Н).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, используя TBSCl вместо TIPSCl.

Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
	 Промежуточное соединение-5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,02 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 6,73 - 6,70 (м, 1Н), 4,72 (д, J = 0,9 Гц, 2Н), 0,82 (с, 9Н), -0,00 (с, 6Н).

Пример 4. [(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)метокси](трет-бутил)диметилсилан, Промежуточное соединение-6



Промежуточное соединение-6

Стадия 1. (4-Бром-5-хлор-2-тиенил)метанол.

К раствору (4-бром-2-тиенил)метанола (5,00 г, 25,9 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (4,15 г, 31,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли Et_2O и суспензию фильтровали. Фильтрат упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (120 г, элюируя 15% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 70 мл/мин) с получением 4,08 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

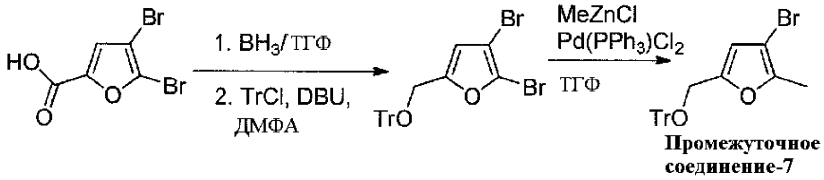
^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,84 (с, 1Н), 4,76 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 1,86 (т, J=6,1 Гц, 1Н).

Стадия 2. [(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)метокси](трет-бутил)диметилсилан.

К раствору (4-бром-5-хлор-2-тиенил)метанола (3,50 г, 15,4 ммоль) в ДХМ (48,3 мл) добавляли 1Н-имидазол (1,57 г, 23,1 ммоль), затем добавляли TBSCl (2,55 г, 16,9 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали гексаном (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (120 г, элюируя 0% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 3 мин, затем элюируя градиентом 5% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 10 мин, поток 50 мл/мин) с получением 5,01 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,60 (т, J=1,0 Гц, 1Н), 4,65 (д, J=1,1 Гц, 2Н), 0,82 (с, 9Н), -0,00 (с, 6Н).

Пример 5. 3-Бром-2-метил-5-[(тритилокси)метил]фуран, Промежуточное соединение-7



Стадия 1. (4,5-Дибром-2-фурил)метанол.

К раствору 4,5-дибром-2-фуранкарбоновой кислоты (10,0 г, 37,0 ммоль) в ТГФ (174,8 мл, 2154 ммоль) медленно добавляли 1,0 М борана в ТГФ (52,4 мл, 52,4 ммоль) в качестве выделяемого газа. К концу добавления борана реакционная смесь превращалась из прозрачного раствора в белую мутную смесь. После того как выделения пузырьков прекратилось, реактор оснащали обратным холодильником и полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. В течение первого часа нагрева мутная смесь становилась прозрачным розовым раствором. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (осторожно, происходит выделение газа). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разбавляли Et_2O (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 1× Et_2O (40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Проводили хроматографию (колонка 220 г, 0-30% EtOAc:смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения. Выход = 7,25 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,41 (с, 1H), 4,59 (с, 2H).

Стадия 2. 2,3-Дибром-5-[(тритилокси)метил]фуран.

К раствору (4,5-дибром-2-фурил)метанола (10,5 г, 41,0 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундек-7-ена (18,4 мл, 123 ммоль) в ДМФА (41,0 мл, 5,30E2 ммоль) добавляли трифенилметил хлорид (28,6 г, 102 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (500 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× EtOAc (100 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток адсорбировали на целит (75 мл) для сухой нагрузки на колонку. Проводили хроматографию (колонка 330 г, 0-8% EtOAc:смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения. Выход = 19,5 г.

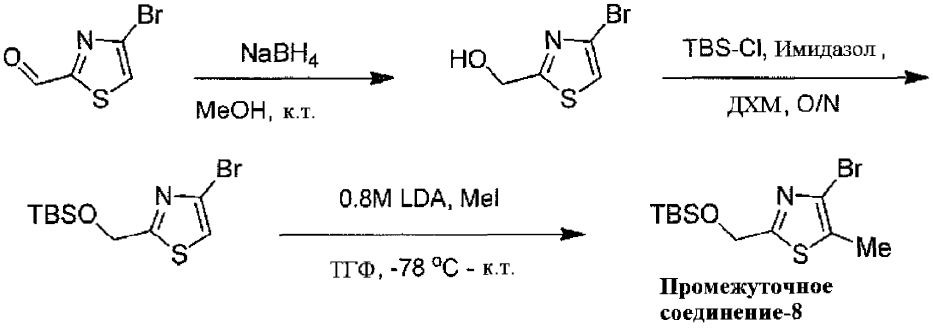
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,55-7,45 (м, 6H), 7,39-7,24 (м, 9H), 6,32 (с, 1H), 4,07 (д, J=0,6 Гц, 2H).

Стадия 3. 3-Бром-2-метил-5-[(тритилокси)метил]фуран.

К раствору 2,3-дибром-5-[(тритилокси)метил]фуран (9,5 г, 19 ммоль) в ТГФ (110 мл, 1400 ммоль) добавляли 2,00 М метилцинк хлорид в ТГФ (38,14 мл, 76,27 ммоль) и смесь продували аргоном под вакуумом. Затем добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (1,338 г, 1,907 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат затем упаривали in vacuo. Неочищенный остаток сорбировали целитом (100 мл) для сухого нанесения на колонку. Проводили хроматографию (0-5% EtOAc:смесь изомеров гексана в качестве элюента, 220 г колонка) давала указанное в заголовке соединение. Выход = 5,06 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,55-7,45 (м, 6H), 7,37-7,30 (м, 6H), 7,28-7,23 (м, 3H), 6,23 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,31 (с, 3H).

Пример 6. 4-Бром-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-1,3-тиазол, Промежуточное соединение-8



Стадия 1. (4-Бромтиазол-2-ил)метанол.

К раствору 4-бром-2-формилтиазола (4,00 г, 20,8 ммоль) в метаноле (60,0 мл, 1480 ммоль) медленно добавляли тетрагидроборат натрия (0,946 г, 25,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин.

Реакционную смесь упаривали in vacuo, разбавляли EtOAc и промывали водой 2×, а затем насыщенным раствором хлорида натрия 1×. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (40 г колонка, 20-50% EtOAc в смеси изомеров

гексана в течение 30 мин) с получением светло-желтого масла. Выход = 3,28 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,22 (с, 1H), 4,95 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,76 (т, J=6,2 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): 196,0 m/z (M+1).

Стадия 2. 4-Бром-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1,3-тиазол.

(4-Бромтиазол-2-ил)метанол (3,28 г, 16,9 ммоль), ДХМ (32,8 мл, 512 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорид (3,18 г, 21,1 ммоль), 1H-имидазол (2,88 г, 42,2 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (103 мг, 0,845 ммоль) объединяли в 250 мл круглодонной колбе при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, и органический слой промывали 1× водой, 2× насыщенным раствором NH_4Cl и 1× насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (40 г ISCO, 4% EtOAc в смеси изомеров гексана, изократическая) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла. Выход = 5,09 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,17 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

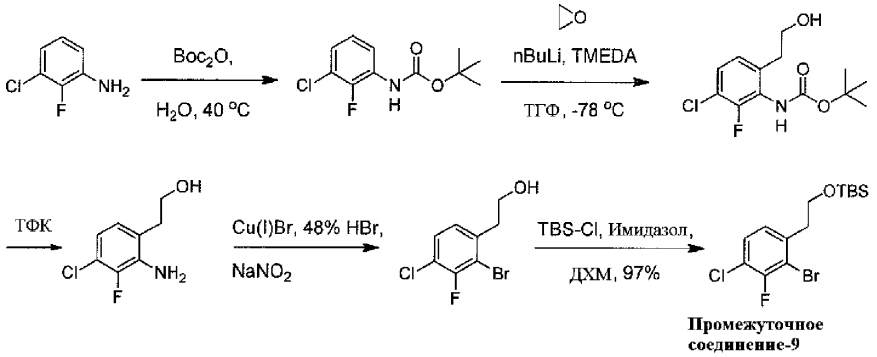
Стадия 3. 4-Бром-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-1,3-тиазол.

Раствор 4-бром-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1,3-тиазола (0,500 г, 1,62 ммоль) в ТГФ (1,50 мл, 18,5 ммоль) охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 0,8 М диизопропиламида лития в ТГФ (2,25 мл, 1,80 ммоль) при -78°C. При добавлении реакционная смесь приобретала желтый цвет. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин в атмосфере аргона при -78°C. Добавляли метилйодид (0,500 мл, 8,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 2× насыщенным раствором NH_4Cl и 1× насыщенным раствором хлорида натрия, а затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученное вещество очищали хроматографией на колонке (24 г ISCO 1% EtOAc в смеси изомеров гексана, изократическая смесь) с получением прозрачного бесцветного масла. Выход = 452 мг.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 4,85 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

ЖХМС (FA): 324,4 m/z (M+1).

Пример 7. [2-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)этокси](трет-бутил)диметилсилан, Промежуточное соединение-9



Промежуточное соединение-9

Стадия 1. трет-Бутил (3-хлор-2-фторфенил)карбамат.

2-Фтор-3-хлоранилин (3,00 г, 0,0206 моль), ди-трет-бутилдикарбонат (9,44 г, 0,0433 моль), ТГФ (46,3 мл, 0,571 моль), N,N-диметиламинопиридин (252 мг, 0,00206 моль) объединяли в 250 мл круглодонной колбе при интенсивном перемешивании и нагревании при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (0,5% EtOAC в смеси изомеров гексана изократическая смесь в качестве элюента, 80 г ISCO колонка, 50 мл/мин) с получением 3,40 г (67%) продукта в виде прозрачного бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,06-7,97 (м, 1H), 7,07-6,98 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил [3-хлор-2-фтор-6-(2-гидроксиэтил)фенил]карбамат.

Раствор трет-бутил (3-хлор-2-фторфенил)карбамата (1,58 г, 6,43 ммоль) растворяли в ТГФ (20,0 мл, 246 ммоль), охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. Добавляли N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (2,27 мл, 15,0 ммоль), затем добавляли 1,40 М втор-бутиллитий в циклогексане (10,4 мл, 14,5 ммоль) и раствор приобретал светло-желтый цвет. Реакционную смесь нагревали до 0°C, а затем сразу же охлаждали до -78°C. Отдельно конденсировали этиленоксид (1,61 мл, 32,2 ммоль) при 0°C и переносили через канюлю в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали 2× EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (80 г ISCO, 10-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,852 г (45%) продукта в виде почти белого твердого

вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,25-7,19 (м, 1H), 6,96 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,90 (кв., J=5,7 Гц, 2H), 2,87 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,96 (т, J=4,4 Гц, 1H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 3. 2-(2-Амино-4-хлор-3-фторфенил)этанол.

трет-Бутил[3-хлор-2-фтор-6-(2-гидроксиэтил)фенил]карбамат (0,752 г, 2,60 ммоль) отвешивали в 50 мл круглодонную колбу. В колбу добавляли ТФК (4,00 мл, 51,9 ммоль), после чего выделялся газ. После прекращения выделения газа, реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали 2× ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток загружали в 40 г колонку Gold ISCO, элюируя 50% EtOAc в смеси изомеров гексана, изократическая смесь, с получением 0,421 г (86%) продукта в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,80-6,72 (м, 2H), 3,92 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,81 (т, J=5,9 Гц, 2H).

Стадия 4. 2-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)этанол.

В 100-мл круглодонную колбу помещали [2-(2-амино-4-хлор-3-фторфенил)этанол (0,420 г, 2,22 ммоль) и 8,90 М бромистоводородную кислоту в воде (3,61 мл, 32,2 ммоль) и смесь охлаждали на ледяной бане. К данной смеси добавляли по каплям охлажденный льдом раствор нитрита натрия (0,153 г, 2,22 ммоль) в ~1 мл воды. Получали коричневый раствор. В отдельной колбе объединяли бромид меди(I) (0,318 г, 2,22 ммоль) и 8,90 М бромистоводородную кислоту в воде (0,723 мл, 6,43 ммоль) и охлаждали в ледяной бане. Второй раствор быстро по каплям добавляли к первому и смесь нагревали до к.т. Реакционную смесь гасили водой и водную смесь экстрагировали 3× ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (24 г Gold ISCO, 30% EtOAc в смеси изомеров гексана изократическая смесь 25 мл/мин) с получением 0,442 г (79%) продукта в виде желтого масла.

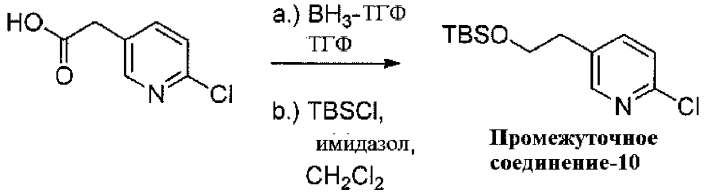
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,58-7,51 (м, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 4,77 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 2,89 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Стадия 5. [2-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)этокси](трет-бутил)диметилсилан.

К раствору 2-(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)этанола (0,442 г, 1,74 ммоль) в ДХМ (4,78 мл, 74,6 ммоль) добавляли 1H-имидазол (0,308 г, 4,52 ммоль), затем добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,309 г, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (40 г ISCO, 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 20 мин) с получением 0,620 г (97%) прозрачного бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,29-7,23 (м, 1H), 7,02 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 3,81 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,98 (т, J= 6,6 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H), -0,02 (с, 6H).

Пример 8. 5-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-2-хлорпиридин, Промежуточное соединение-10

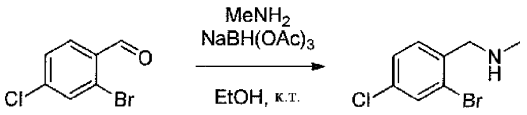


Промежуточное соединение-10

Данное соединение получали по такому же способу, как описано в примере 11, стадия 1, исходя из (2-хлорпиридил)-5-уксусной кислоты.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,85 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,83 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,87 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Пример 9. 1-(2-Бром-4-хлорфенил)-N-метилметанамин, Промежуточное соединение-11



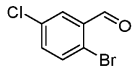
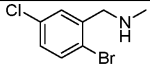
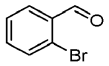
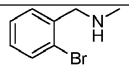
Промежуточное соединение-11

К раствору 2-бром-4-хлорбензальдегида (3,00 г, 13,7 ммоль) в этаноле (10,0 мл, 171 ммоль) добавляли 8,4 М метиламин в этаноле (3,27 мл, 27,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,04 г, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo, а затем к остатку добавляли 1н. NaOH (200 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (40 г, элюируя 5% MeOH в ДХМ в течение 5 мин, затем гради-

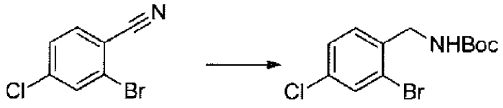
ентом 10% MeOH в ДХМ в течение 15 мин, поток 40 мл/мин) с получением 2,5 г указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J 8,3, 2,1 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,22 (с, 1H).

Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали по аналогичной схеме, описанной выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)
	 Промежуточное соединение-12
	 Промежуточное соединение-13

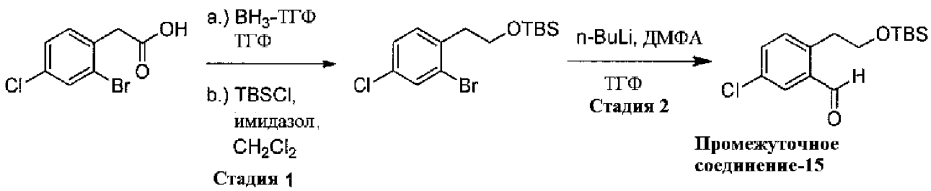
Пример 10. трет-Бутил(2-бром-4-хлорбензил)карбамат, Промежуточное соединение-14



Промежуточное соединение-14

Во флаконе для микроволнового нагревания продували аргоном раствор 2-бром-4-хлорбензонитрила (1,0 г, 4,6 ммоль) в толуоле (6,00 мл, 56,3 ммоль) и закрывали пробкой. К раствору добавляли 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (0,816 мл, 4,62 ммоль), затем добавляли тетраизопропоксид титана (1,36 мл, 4,62 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили добавлением 1н. HCl. Смесь промывали EtOAc (×2). Водный слой подщелачивали путем добавления 3н. NaOH до pH ~10 и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растворяли в CH_3CN (3,00 мл, 57,4 ммоль) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,01 г, 4,62 ммоль). Наблюдалось образование некоторого бесцветного осадка. К смеси добавляли триэтиламин (0,9658 мл, 6,930 ммоль) и суспензия превращалась в прозрачный раствор. После 30 мин, смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (24 г, элюируя 5% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Выход 404 мг (27%).

Пример 11. 2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорбензальдегид, Промежуточное соединение-15



Стадия 1. [2-(2-Бром-4-хлорфенил)этокси](трет-бутил)диметилсилан.

К раствору (2-бром-4-хлорфенил) уксусной кислоты (25,0 г, 100 ммоль в ТГФ (400 мл, 5000 ммоль) медленно добавляли 1,0 М борана в ТГФ (120,2 мл, 120,2 ммоль) при комнатной температуре. После того как выделения пузырьков прекратилось, полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили медленным осторожным добавлением 1,0 М HCl в воде (300 мл, 300 ммоль). ТГФ удаляли in vacuo и полученный остаток распределяли между Et_2O и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× Et_2O. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и упаривали in vacuo. Выход неочищенного продукта: 23,1 г.

К раствору неочищенного спирта, полученного выше (23,5 г, 99,8 ммоль) в ДХМ (435,2 мл, 6789 ммоль) добавляли 1H-имидазол (11,89 г, 174,6 ммоль), затем добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (22,56 г, 149,7 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакцию гасили добавлением воды (250 мл) и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очи-

щали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (750 г, смесь изомеров гексана, затем 0-10% EtOAc/смесь изомеров гексана в течение 50 мин) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 23,9 г (69- 2 стадии).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,83 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,96 (т, J=6,7 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 2. Условия реакции A (как показано в примере 11): 2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-этил)-5-хлорбензальдегид.

Раствор [2-(2-бром-4-хлорфенил)этокси](трет-бутил)диметилсилана (15,5 г, 44,3 ммоль) в ТГФ (197 мл, 2430 ммоль) охлаждали до -78 С, после чего добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане (24,8 мл, 62,0 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин ДМФА (5,15 мл, 66,5 ммоль) добавляли и и реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (150 мл) и затем нагревали до к.т. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой (60 мл, достаточно для полного растворения белого твердого вещества). ТГФ удаляли in vacuo. Водный остаток разбавляли Et_2O (300 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× Et_2O (70 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток загружали на колонку в виде раствора в гексане. Проводили хроматографию (330 г колонка, 0-20% EtOAc:смесь изомеров гексана в течение 50 мин) с получением указанного в заголовке соединения. Выход =12,7 г (96%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,25 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 3,83 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,20 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,81 (с, 9H), -0,09 (с, 6H).

Альтернативные условия для стадии 2: условия реакции B (например, пункт 8 ниже).

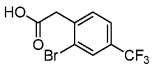
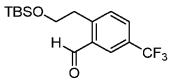
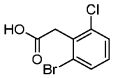
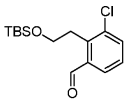
3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлорпиридин-2-карбальдегид.

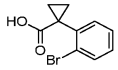
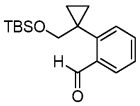
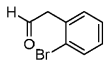
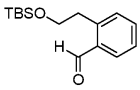
В охлажденный при 0°С раствор N,N-диметиламиноэтанола (4,430 мл, 44,08 ммоль) в гексане (25,0 мл, 191 ммоль) по каплям, с помощью шприца, добавляли 2,5 М раствор n-BuLi в гексане (36,7 мл, 91,7 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°С, затем охлаждали до -78°С. К полученной смеси по каплям добавляли раствор 5-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-2-хлорпиридина (4,00 г, 14,7 ммоль) в гексане (25,0 мл, 191 ммоль) в течение 15 мин с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч, затем по каплям добавляли раствор ДМФА (5,13 мл, 66,2 ммоль) в ТГФ (26 мл, 320 ммоль) в течение 15 мин с помощью шприца. Полученный раствор перемешивали при -78°С в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением 6,655 г неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагелевой колонке ISCO, элюируя 0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 2,439 г указанного в заголовке соединения (55%).

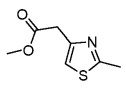
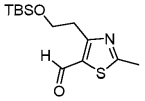
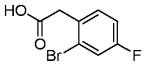
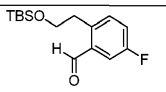
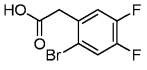
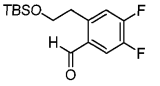
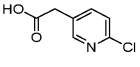
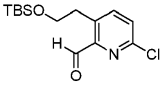
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,15 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,91 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,32 (т, J=5,9 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): 300,1 (M+1).

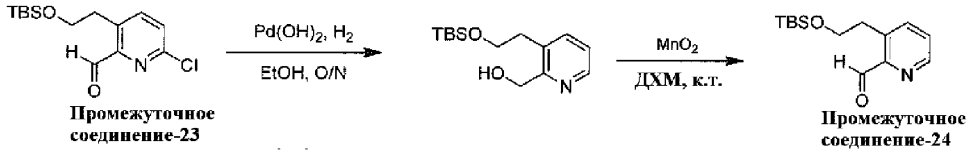
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Пункт	Исходное соединение	Условия реакции для Стадии 2	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
1		A	 Промежуточное соединение-16	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,31 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,82 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,34 – 3,26 (м, 2H), 0,74 (с, 9H), -0,15 (с, 6H).
2		A	 Промежуточное соединение-17	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,47 (с, 1H), 7,91 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 1H), 4,00 – 3,94 (м, 2H), 3,58 – 3,50 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

3		A	 Промежуточное соединение-18	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,75 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (м, 2H), 7,39 – 7,32 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 1,04 – 0,99 (м, 2H), 0,90 – 0,85 (м, 2H), 0,78 (с, 9H), -0,16 (с, 6H).
4		A	 Промежуточное соединение-19	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,38 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 1H), 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,94 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,34 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

5		A	 Промежуточное соединение-20	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,08 (с, 1H), 4,07 - 3,99 (м, 2H), 3,31 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).
6		A	 Промежуточное соединение-21	N/A
7		A	 Промежуточное соединение-22	N/A
8		B	 Промежуточное соединение-23	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,15 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,91 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,32 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), -0,00 (с, 6H)

Пример 12. 3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)пиридин-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-24



Промежуточное соединение-23 Промежуточное соединение-24

Стадия 1. [3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)пиридин-2-ил]метанол.

К раствору 3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлорпиридин-2-карбальдегида (промежуточное соединение-23, 2,299 г, 7,667 ммоль) в этаноле (75,4 мл, 1290 ммоль) добавляли $NaHCO_3$ (2,576 г, 30,67 ммоль) и катализатор Перлмана (гидроксид палладия на угле) (10:90, гидроксид палладия:метан, 0,538 г, 0,383 ммоль). Полученную смесь продували водородом, а затем перемешивали при комнатной температуре под шаром с водородом в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта в виде серого остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO, элюируя 0-5% MeOH в ДХМ с получением 1,955 г указанного в заголовке соединения (95%) в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,54-8,49 (м, 1H), 7,66-7,54 (м, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,87 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J=6,4 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): 268,2 (M+1).

Стадия 2. 3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)пиридин-2-карбальдегид.

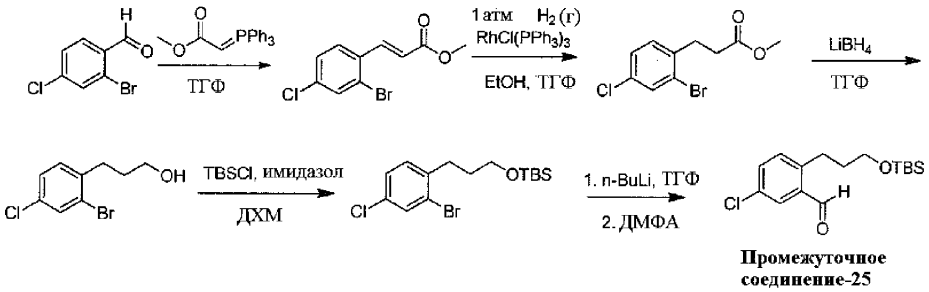
К раствору [3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)пиридин-2-ил]метанола (1,995 г, 7,460 ммоль) в ДХМ (71,5 мл, 1120 ммоль) добавляли MnO_2 (6,49 г, 74,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч, затем фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат упаривали с получением 2,421 г неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали хроматографией с силикагелевой колонкой ISCO, элюируя 0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 1,308 г

указанного в заголовке соединения (66%) в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,28 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,83-8,64 (м, 1H), 7,91-7,72 (м, 1H), 7,55-7,44 (м, 1H), 3,95 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,37 (т, J=6,1 Гц, 2H), 0,90 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): 266,2 (M+1).

Пример 13. 2-(3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}пропил)-5-хлорбензальдегид, Промежуточное соединение-25



Промежуточное соединение-25

Стадия 1. Метил (2E)-3-(2-бром-4-хлорфенил)акрилат.

В колбу добавляли 2-бром-4-хлорбензальдегид (3,00 г, 0,0137 моль) растворенный в ТГФ (40 мл, 0,5 моль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли (карбометоксиметилен)трифенилфосфоран (5,26 г, 0,0157 моль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в течение ночи при к.т. Затем в реакцию добавляли целит с последующим упариванием досуха. Остаток в твердом виде загружали и очищали с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO (80 г колонка, элюируя 0-30-50% EtOAc/гексан в течение 25 мин) с получением 3,15 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде 2:1 смеси транс- и цис-изомеров.

ЖХМС (FA): m/z = 275,2 (M+H).

Стадия 2. Метил 3-(2-бром-4-хлорфенил)пропаноат.

В 1-горлую круглодонную колбу добавляли метил-(2E)-3-(2-бром-4-хлорфенил)акрилат (1,78 г, 6,46 ммоль) растворенный в этаноле (20,0 мл, 342 ммоль) и ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль). трис-(Трифенилфосфин)родий(I) хлорид (0,598 г, 0,646 ммоль) добавляли и смесь продували H_2 под давлением баллона (3×). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение недели под шаром с водородом H_2. Шар удаляли и смесь продували аргоном. Целит затем добавляли к реакционной смеси и упаривали досуха. Остаток загружали в твердом виде и очищали с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO (40 г колонка, элюируя 0-30-50% EtOAc/ексан в течение 20 мин) с получением 1,62 г (90%) указанного в заголовке соединения.

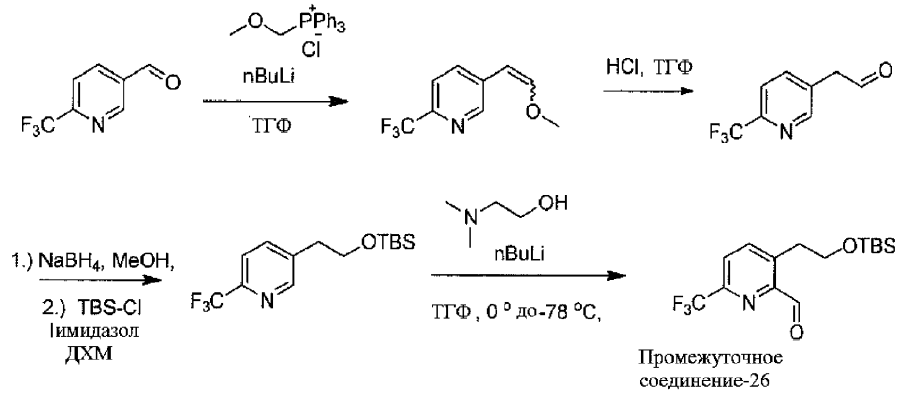
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,04 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,63 (т, J=7,7 Гц, 2H).

Стадии 3 и 4. 2-(3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}пропил)-5-хлорбензальдегид.

Данные стадии выполняли по такому же способу, как в примере 11, используя $LiBH_4$ вместо BH_3/ТГФ в стадии 1 и используя условия реакции A в стадии 2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,27 (с, 1H), 7,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 3,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,11-3,04 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H), 0,91 (д, J=2,6 Гц, 9H), 0,06 (с, 6H).

Пример 14. 3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-26



Промежуточное соединение-26

Стадия 1. 5-[(E)-2-Метоксивинил]-2-(трифторметил)пиридин и 5-[(Z)-2-метоксивинил]-2-(трифторметил)пиридин

(Метоксиметил)трифенилфосфоний хлорид (11,7 г, 34,3 ммоль) помещали в 250-мл двугорлую круглодонную колбу под атмосферой аргона. ТГФ (1,00e2 мл, 1230 ммоль) добавляли и суспензию охла-

ждали при -78°C. 2,5 M n-BuLi в гексане (12,8 мл, 32,0 ммоль) добавляли по каплям. Реакционная смесь приобретала оранжевый цвет, но оставалась в виде суспензии. Реакционную смесь нагревали до 0°C, и она приобретала темно-оранжевый цвет, представляя собой раствор, который перемешивали при 0°C в течение 30 мин под атмосферой аргона. 5-Формил-2-(трифторметил) пиридин (4,00 г, 22,8 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль) быстро добавляли по каплям к раствору при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C под атмосферой аргона. Реакционную смесь нагревали до к.т. и гасили. ТСХ (10% EtOAc в смеси изомеров гексана) показала отсутствие исходного вещества в главном пятне чуть выше его. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным раствором NH4Cl. Реакционную смесь экстрагировали 3× ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток загружали с ДХМ в колонку 220 г GOLD ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана, изократическая смесь 100 мл/мин) с получением продукта в виде 1:1 смеси указанных в заголовке продуктов виде желтого масла.

ЖХМС (FA): 203,9 (M+1).

Стадия 2. [6-(Трифторметил)пиридин-3-ил]ацетальдегид.

К раствору 5-[(Z)-2-метоксивинил]-2-(трифторметил)пиридина (1,30 г, 6,4 ммоль) и 5-[(E)-2-метоксивинил]-2-(трифторметил)пиридина (1,30 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (100 мл, 1000 ммоль) добавляли 1н. HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (80 г ISCO, 30% EtOAc в смеси изомеров гексана, изократическая смесь) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

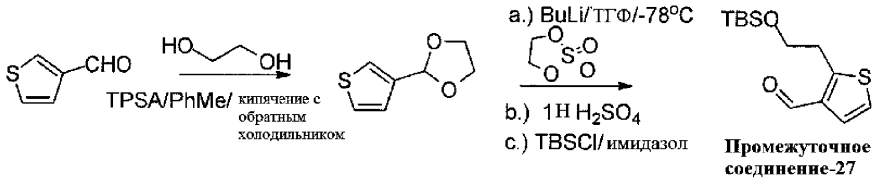
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,79-7,66 (м, 2H), 3,88 (с, 2H).

Стадии 3 и 4. 3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегид.

Данные стадии выполняли по такому же способу, как в примере 11, используя $NaBH_4$ вместо BH_3/ТГФ в стадии 1 и используя условия реакции B на стадии 2.

ЖХМС (FA): 335,2 (M+1).

Пример 15. 2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)тиофен-3-карбальдегид, Промежуточное соединение-27



Стадия 1. 3-Тиофенкарбоксальдегид этилен ацеталь.

3-Тиофенкарбоксальдегид (5,8341 г, 52,020 ммоль) и 1,2-этандиол (9,6863 г, 156,06 ммоль) добавляли к толуолу (180 мл, 1700 ммоль), затем толуолсульфоновую кислоту (0,35832 г, 2,0808 ммоль) добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. и промывали 3×40 мл водой. Органический слой упаривали с получением 7,34 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде неочищенного масла.

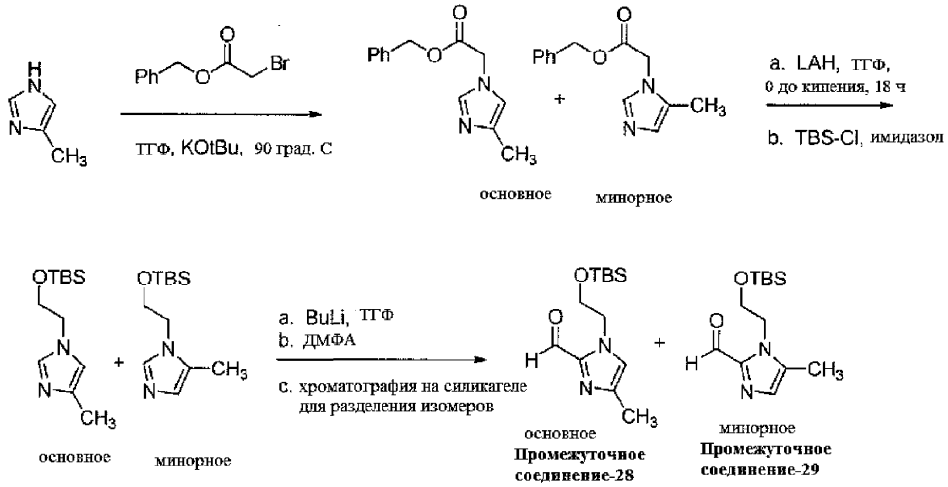
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,44 (ддд, J=3,0, 1,2, 0,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=5,0, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=5,0, 1,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 4,07-4,01 (м, 2H).

Стадия 2. 2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)тиофен-3-карбальдегид.

Раствор 3-тиофенкарбоксальдегидэтилен ацеталя (4,33 г, 27,7 ммоль) в ТГФ (130,0 мл, 1603 ммоль) охлаждали до -78°C, после чего 2,50 M n-BuLi в гексане (17,74 мл, 44,35 ммоль) добавляли. Раствор этиленсульфата (3,7846 г, 30,492 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Реакционную смесь упаривали до ~20% от первоначального объема in vacuo и затем раствор 6 мл 98% H_2SO_4 в 30 мл воды добавляли к смеси. Полученную смесь затем перемешивали при 75°C в течение ночи. Раствор медленно добавляли к 150 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ водного раствора для нейтрализации и затем экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Объединенные органические слои упаривали досуха и остаток растворяли в ДХМ (100 мл, 2000 ммоль), к которому добавляли 1H-имидазол (3,774 г, 55,44 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (5,013 г, 33,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и выливали в 60 мл воды. Водные слои экстрагировали 2×40 мл ДХМ. Объединенные органические слои упаривали in vacuo и очищали с помощью флэш-колонки (80 г, элюент был 0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 15 мин) с получением 3,102 г (41%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,04 (с, 1H), 7,43 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=5,4, 0,5 Гц, 1H), 3,89 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,40 (т, J=6,0 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Пример 16. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегид (промежуточное соединение-28) и 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегид (промежуточное соединение-29)



Стадия 1. Бензил (4-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетат и бензило(5-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетат.

В высушенную в печи 500 мл 2-горлую круглодонную колбу под атмосферой азота помещали 4-метилимидазол (2,00 г, 24,4 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (10 мл), затем помещали в масляную баню при 70°С. Добавляли 1,00 М трет-бутоксида калия в ТГФ (26,8 мл, 26,8 ммоль) в потоке. Добавляли бензил-2-бромацетат (4,25 мл, 26,8 ммоль) одной порцией. После 30 мин гасили добавлением льда. Выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$; экстрагировали три раза EtOAc; промывали объединенные органические порции насыщенным раствором хлорида натрия; сушили безводным сульфатом натрия; фильтровали и упаривали in vacuo. Образовывалось масло. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом ДХМ/MeOH с получением коричневого масла (2,06 г). ЖХМС указывает, что это вещество представляет собой смесь указанных в заголовке соединений. Использовалось в таком виде в следующей стадии.

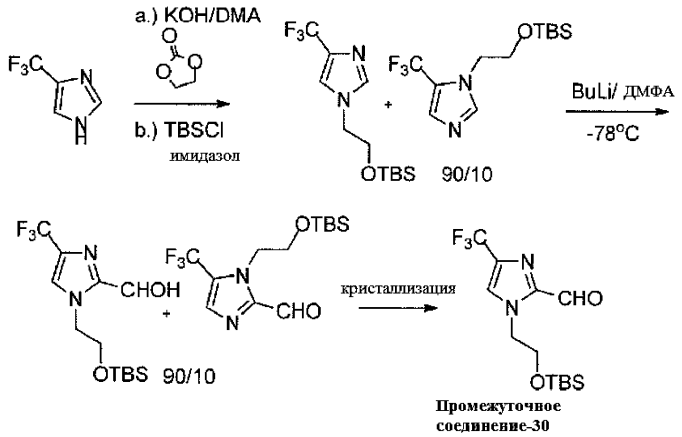
ЖХМС (АА): 231,1 (М+1).

Стадии 2 и 3. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегид и 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегид.

Данные стадии выполняли по такому же способу, как в примере 11, используя алюмогидрид лития вместо BH_3/ТГФ на стадии 1 и используя условия реакции А в стадии 2.

Основной изомер: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,74 (с, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 4,48-4,43 (м, 2Н), 3,88-3,84 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 0,83 (с, 9Н), -0,09 (с, 6Н).

Пример 17. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-30



Стадия 1. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(трифторметил)-1Н-имидазол (А) и 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-(трифторметил)-1Н-имидазол.

К раствору 4-(трифторметил)-1Н-имидазол (6,233 г, 45,80 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (30,0 мл, 323 ммоль) добавляли этиленкарбонат (4,840 г, 54,97 ммоль) и гидроксид калия (0,2570 г, 4,580 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 160°С в течение 2 ч и затем охлаждали до 0°С. К охлажденной смеси добавляли ДХМ (80,0 мл, 1250 ммоль) и 1Н-имидазол (6,237 г, 91,61 ммоль) и затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,975 г, 59,55 ммоль) медленно добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Смесь затем выливали в 150

мл воды и экстрагировали 2×50 мл ДХМ. Упаривали органические слои in vacuo и очищали с помощью флэш-колонки (80 г). Продукты содержали региоизомеры (A/B=90/10 по ЯМР), которые не могли разделить путем хроматографии. Полное восстановление смеси: 9,70 г (72%) в виде масла. Продукт использовали в таком виде в следующей стадии.

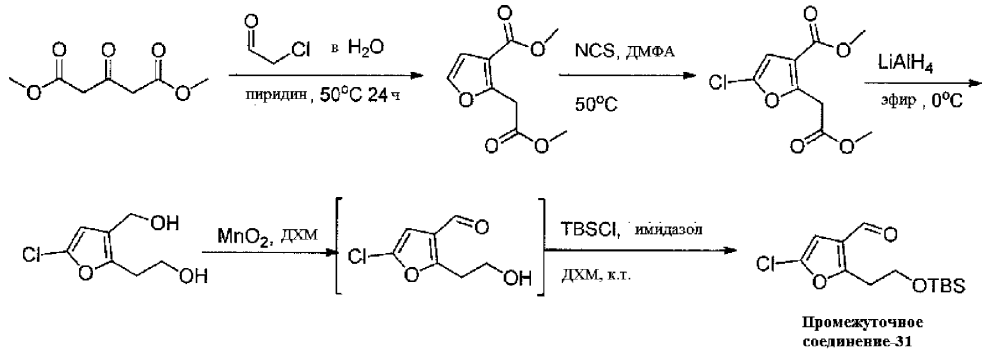
Стадия 2. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-карбальдегид.

90:10 смесь 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола (9,50 г, 32,3 ммоль) и 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-(трифторметил)-1H-имидазола (0,95 г, 3,2 ммоль), выделенную в предыдущей стадии, растворяли в ТГФ (150,0 мл, 1849 ммоль) и раствор охлаждали до -78°C. 2,50 M n-BuLi в гексане (20,65 мл, 51,63 ммоль) добавляли к раствору при -78°C в течение 15 мин и затем ДМФА (7,784 г, 106,5 ммоль) добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли уксусную кислоту (3,670 мл, 64,54 ммоль) и смесь нагревали до к.т. Раствор выливали в 200 мл воды и экстрагировали 3×150 мл EtOAc. Органические слои объединяли и упаривали и затем очищали с помощью ISCO колонки (80 г, элюент 0-35% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 15 мин) с получением 7,35 г неочищенного продукта, который содержал 90:10 смесь региоизомеров. Неочищенный продукт кристаллизовали из 30% ДХМ в гексане с получением 3,452 г (33%) указанного в заголовке соединения в виде единичного региоизомера.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,92 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 4,69-4,57 (м, 2H), 4,04-3,91 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (АА): 323 (M+1).

Пример 18. 2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-3-фуральдегид, Промежуточное соединение-31



Промежуточное соединение-31

Стадия 1. Метил 3-(метоксикарбонил)-2-фуранацетат.

Метил 3-(метоксикарбонил)-2-фуранацетат получали аналогично методике, описанной в M. Tada, et al., Chem Pharm. Bull. 42(10), 2167-2169, 1994. Раствор 50% хлорацетальдегида в воде (4,64 мл, 36,5 ммоль) по каплям добавляли к раствору диметил 1,3-ацетондикарбоксилата (5,00 г, 28,7 ммоль) в пиридине (10,0 мл, 124 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Наблюдался незначительный экзотермический эффект. Оранжевый раствор затем нагревали при 50°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой последовательно промывали 1н. HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, 1н. NaOH и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (от 0 до 25% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 3,386 г (60%) продукта в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).

ЖХМС (АА): 199,1 (M+H).

Стадия 2. Метил-5-хлор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-фуроат.

В 100-мл круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником, раствор метил-3-(метоксикарбонил)-2-фуранацетат (2,3280 г, 11,747 ммоль) и N-хлорсукцинимид (1,57 г, 11,7 ммоль) в ДМФА (23,6 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли N-хлорсукцинимид (1,57 г, 11,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором Na_2SO_3, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 2,062 г (75%) продукта в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,48 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,74 (с, 3H).

ЖХМС (АА): 233,0/235,0 (M+H).

Стадия 3. 2-[5-Хлор-3-(гидроксиметил)-2-фурил]этанол.

К раствору метил-5-хлор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-фуроат (2,048 г, 8,804 ммоль) в эфире

(7,931 мл) до 0°C под атмосферой аргона добавляли 1,0 М алюмогидрид лития в ТГФ (26,50 мл, 26,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой, и 1н. HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные вытяжки промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией силикагелевой колонке (0-10% MeOH в ДХМ, контролировали методом ТСХ с УФ и $KMnO_4$ пятном) с получением 1,009 г (65%) продукта в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,14 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,89 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,22 (с, 2H).

ЖХМС (АА): 159,0 (M-OH).

Стадия 4. 2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-3-фуральдегида.

К раствору 2-[5-хлор-3-(гидроксиметил)-2-фурил]этанола (0,796 г, 4,51 ммоль) в ДХМ (167 мл) добавляли MnO_2 (3,92 г, 45,1 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. MnO_2 (3,92 г, 45,1 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат переносили в 500 мл круглодонную колбу и объем растворителя уменьшали до ~100 мл остатка с получением раствора 5-хлор-2-(2-гидроксиэтил)-3-фуральдегида.

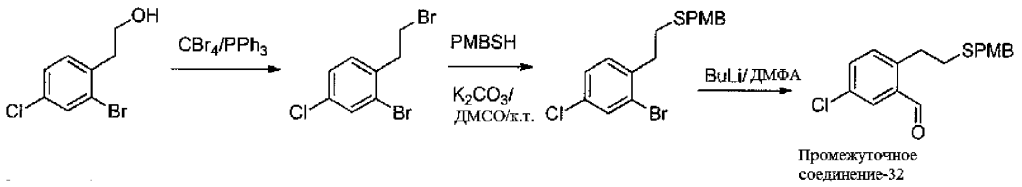
ЖХМС (АА): 175,0/177,0 (M+H).

К данному раствору 5-хлор-2-(2-гидроксиэтил)-3-фуральдегида добавляли 1H-имидазол (0,614 г, 9,01 ммоль), затем добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорида (1,02 г, 6,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой аргона в течение несколько минут, а затем хранили в холодильнике в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенное масло очищали силикагель колоночной хроматографией (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 513 мг (39%) 2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-3-фуральдегида в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,85 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,89 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,0 Гц, 2H), 0,83 (с, 9H), -0,03 (с, 6H).

ЖХМС (АА): 289,1/291,1 (M+H).

Пример 19. 5-Хлор-2-{2-[(4-метоксибензил)сульфанил]этил}бензальдегид, Промежуточное соединение-32.



Промежуточное соединение-32

Стадия 1. 2-Бром-1-(2-бромэтил)-4-хлорбензол.

2-(2-Бром-4-хлорфенил)этанол (1,97 г, 8,36 ммоль) и тетрабромметан (3,61 г, 10,9 ммоль) растворяли в ДХМ (30,0 мл, 468 ммоль), затем добавляли трифенилфосфин (3,29 г, 12,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 100 мл гексана при перемешивании, после чего осадок, который образовался, удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали и очищали с помощью флэш-колонки (80 г колонка, 100% гексан в качестве элюента) с получением 1,92 г (77%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,55-7,41 (с, 1H), 7,23-7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,49 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,18 (т, J=7,3 Гц, 2H).

Стадия 2. 2-Бром-4-хлор-1-{2-[(4-метоксибензил)сульфанил]этил}бензол4-({[2-(2-бром-4-хлорфенил)этил]сульфанил}метил)фенилметиловый эфир.

К раствору 2-бром-1-(2-бромэтил)-4-хлорбензол (2,47 г, 8,28 ммоль) и п-метокси-α-толуолтиол (1,3262 мл, 9,5190 ммоль) в диметилсульфоксиде (6,00 мл, 84,5 ммоль) добавляли калий карбонат (2,2880 г, 16,555 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили вливанием в 40 мл воды, слои разделяли и водный слой экстрагировали 2×15 мл ДХМ. Объединенные органические слои упаривали и очищали с помощью флэш-колонки (80 г, элюент 0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 15 мин) с получением 1,95 г (64%) указанного в заголовке соединения.

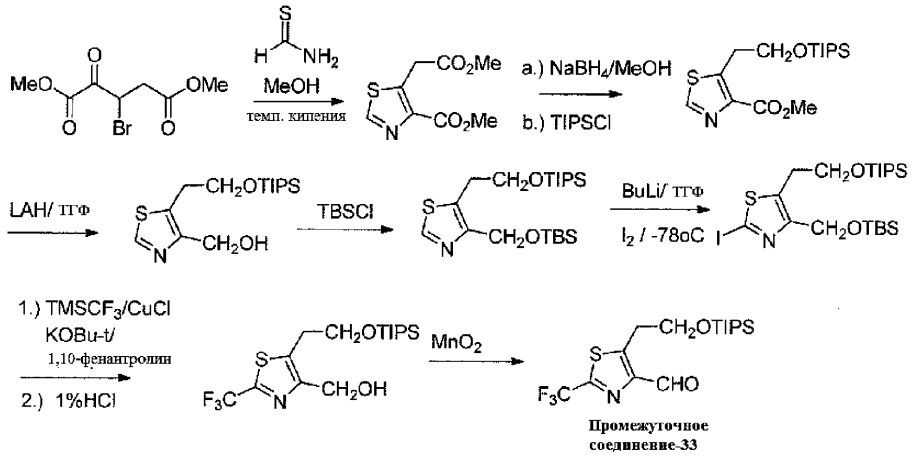
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (с, 1H), 7,23-7,13 (м, 3H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 2,93-2,79 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,65-2,51 (т, J=7,3 Гц, 2H).

Стадия 3. 5-Хлор-2-{2-[(4-метоксибензил)сульфанил]этил}бензальдегид.

Раствор 2-бром-4-хлор-1-{2-[(4-метоксибензил)сульфанил]этил}бензол-4-({[2-(2-бром-4-хлорфенил)этил]сульфанил}метил)фенилметилового эфира (1,102 г, 2,964 ммоль) в ТГФ (40,0 мл, 493 ммоль) охлаждали до -78°C. 2,50 M n-BuLi в гексане (2,016 мл, 5,040 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. ДМФА (1,148 мл, 14,82 ммоль) затем добавляли и смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Смесь нагревали до к.т. в течение 10 мин и затем раствор выливали в 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×40 мл EtOAc. Объединенные органические слои упаривали и остаток хроматографировали (гексан /EtOAc=3/1 в качестве элюента) с получением 0,4572 г (48%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,17 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 3H), 6,86 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,84-3,78 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,22 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,67 (т, J=7,3 Гц, 2H).

Пример 20. 2-(Трифторметил)-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-карбальдегид, Промежуточное соединение-33



Промежуточное соединение-33

Стадия 1. Метил 5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилат.

К раствору диметил 3-бром-2-оксопентандиоата (7,52 г, 29,7 ммоль) в метаноле (100 мл, 2000 ммоль) добавляли метантиоамид (2,72 г, 44,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo, затем 25 мл ТГФ добавляли к остатку. 40 мл гексана добавляли к раствору при перемешивании, после чего смесь фильтровали и фильтрат упаривали и очищали с помощью флэш-колонки (80 г, элюент 30-90% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 20 мин) с получением 4,18 г (65%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,73 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (с, 3H).

Стадия 2. Метил 5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-карбоксилат.

В 0°C раствор метил-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1,45 г, 7,75 ммоль) и 2,6-лутидина (1,347 мл, 11,63 ммоль) в ДХМ (60,0 мл, 936 ммоль) добавляли триизопропилсилил трифлат (2,293 мл, 8,531 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и затем полученную смесь экстрагировали ДХМ (70 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (элюент 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 1,553 г (51%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,66 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,95 (т, 2H), 3,57-3,52 (т, 2H).

Стадия 3. (5-{2-[(Триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-ил)метанол.

К раствору метил-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1,70 г, 4,95 ммоль) в ТГФ (60,0 мл, 7,40E2 ммоль) медленно добавляли алюмогидрид лития (0,2817 г, 7,422 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем оставляли нагреваться до к.т. при перемешивании в течение 2 ч. Раствор медленно выливали в смесь 80 мл водой и 5 мл уксусной кислоты при перемешивании. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×70 мл EtOAc. Органический слой упаривали и очищали с помощью флэш-колонки (40 г, элюент 0-90% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (0,8090 г, 52%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,62 (с, 1H), 3,95 (м, J=10,1, 4,2 Гц, 5H), 3,51 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,08-0,94 (м, 21H).

Стадия 4. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол.

В круглодонную колбу добавляли (5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-ил)метанол (0,8090 г, 2,564 ммоль), 1H-имидазол (0,5236 г, 7,691 ммоль), 60 мл ДХМ и трет-

бутилдиметилсилилхлорид (0,6183 г, 4,102 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали in vacuo и остаток суспендировали в EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток хроматографировали (40 г колонка, 0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,8043 г (73%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,48 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,80 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,04 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,98-0,93 (м, 21H), 0,81 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 5. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-йод-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]-этил}-1,3-тиазол.

Раствор 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазола (0,4320 г, 1,005 ммоль) в ТГФ (20,0 мл, 246 ммоль) охлаждали до -78°C. 2,50 M n-BuLi в гексане (1,206 мл, 3,015 ммоль) добавляли, затем добавляли раствора йода (0,3316 г, 1,307 ммоль) в 2 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Раствор уксусной кислоты (0,1811 г, 3,015 ммоль) в 1 мл ТГФ добавляли к реакции и затем растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-колонки (24 г колонка, элюент 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,4210 г (75%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,70 (с, 2H), 3,76 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,00-0,95 (м, 21H), 0,81 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 6. [2-(Трифторметил)-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-ил]метанол.

трет-Бутоксид калия (0,4258 г, 3,794 ммоль), о-фенантролин (0,6837 г, 3,794 ммоль) и хлорид меди(I) (0,3756 г, 3,794 ммоль) добавляли в 100 мл колбу, которая была высушена потоком горячего воздуха. Колбу закрывали резиновой пробкой и вакуумировали, а затем заполняли аргоном. ДМФА (8,00 мл, 103 ммоль) добавляли к колбе и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего (трифторметил)триметилсилан (0,5929 мл, 3,794 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее раствор 4-({[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил)-2-йод-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазола (0,4217 г, 0,7588 ммоль) в 2 мл ДМФА добавляли к смеси и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды, слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Полученный остаток растворяли в 30 мл 1% HCl метанольный раствор и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор затем выливали в 60 мл насыщенным раствором NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×40 мл ДХМ. Объединенные органические слои упаривали in vacuo и полученный остаток очищали с помощью флэш-колонки (24 г колонка, элюент 0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,1732 г (60%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,67 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,04 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,04-0,84 (м, 21H).

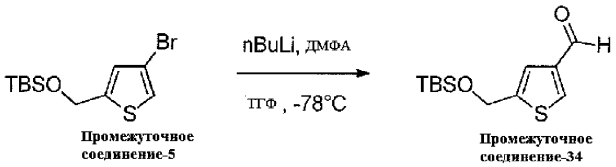
ЖХМС (АА): (M+1) 384.

Стадия 7. 2-(Трифторметил)-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-карбальдегид.

К раствору [2-(трифторметил)-5-{2-[(триизопропилсилил)окси]этил}-1,3-тиазол-4-ил]метанол (0,2297 г, 0,5989 ммоль) в ДХМ (40,0 мл, 624 ммоль) добавляли MnO_2 (0,6248 г, 7,187 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакция не дошла до конца, поэтому MnO_2 (0,2083 г, 2,396 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 8 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (137 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,11 (с, 1H), 3,89 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J=5,3 Гц, 2H), 1,06-0,93 (м, 21H).

Пример 21. 5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)тиофен-3-карбальдегид, Промежуточное соединение-34



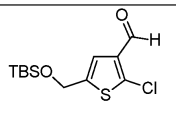
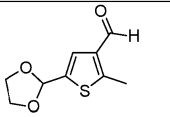
Промежуточное соединение-5 — Промежуточное соединение-34

В высушенную горячим потоком воздуха 250 мл круглодонную колбу помещали 2,50 M n-BuLi в гексане (8,590 мл, 21,48 ммоль) и ТГФ (30,0 мл, 3,70E2 ммоль) и охлаждали до -78°C, Промежуточное соединение-5 (6,00 г, 19,5 ммоль) и раствор перемешивали в течение 5 мин при -78°C. К смеси затем быстро по каплям добавляли ДМФА (2,268 мл, 29,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Реакцию гасили добавлением воды (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток загружали в колонку в виде раствора в гекса-

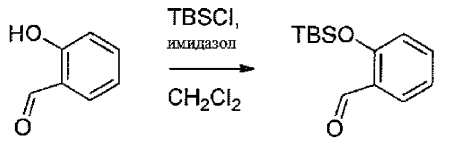
не. Проводили хроматографию (220 г колонка, 0-10% EtOAc:смесь изомеров гексана в качестве элюента) давая небольшой 1 пик и затем большой пик указанного в заголовке продукта. Выход = 1,95 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,72 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,78-4,73 (м, 2H), 0,82 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений:

Пункт	Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
1	Промежуточное соединение-6	 Промежуточное соединение-35	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,86 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,67 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 0,82 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).
2	Промежуточное соединение-1	 Промежуточное соединение-36	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,06 - 3,99 (м, 2H), 3,99 - 3,91 (м, 2H), 2,76 (с, 3H).

Пример 22. 2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}бензальдегид, Промежуточное соединение-37



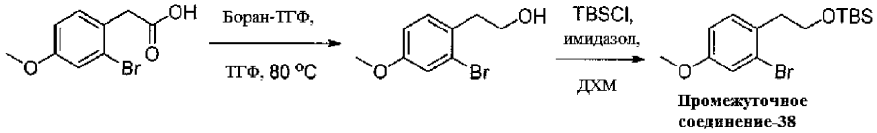
Промежуточное соединение-37

К раствору 2-гидроксибензальдегида (2,62 мл, 24,6 ммоль) в ДХМ (30 мл, 400 ммоль) добавляли 1H-имидазол (5,02 г, 73,7 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (5,55 г, 36,8 ммоль). Густую суспензию затем перемешивали в течение ночи при к.т. Гасили водой (20 мл) и разбавляли дополнительным количеством ДХМ (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× ДХМ (40 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток сорбировали целитом (50 мл) для сухого нанесения на колонку. Проводили хроматографию (80 г колонка, 0-5% EtOAc:смесь изомеров гексана) с получением одного основного пика. Выход = 5,2 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,41 (с, 1H), 7,75 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 1H), 6,97 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,82

(д, J=8,3 Гц, 1H), 0,96 (с, 9H), 0,22 (с, 6H).

Пример 23. [2-(2-Бром-4-метоксифенил)этокси](трет-бутил)диметилсилан, Промежуточное соединение-38

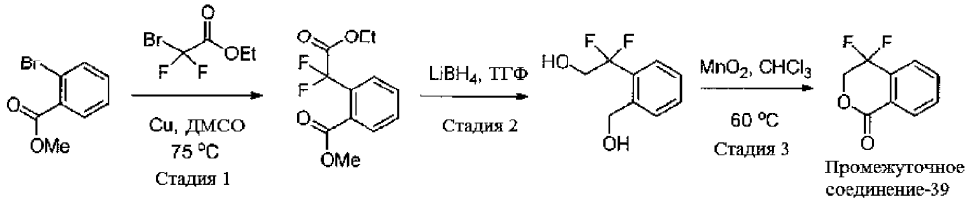


Промежуточное соединение-38

Эту последовательность выполняли по такому же способу, как описано в стадии 1, примере 11, исходя из 2-бром-4-метоксифенилуксусной кислоты в качестве исходного вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,82-3,76 (м, 5H), 2,92 (т, J=7,1 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Пример 24. 4,4-Дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он, Промежуточное соединение-39



Промежуточное соединение-39

Стадия 1. Метил-2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)бензоат.

К раствору метил-2-йодбензоата (1,12 мл, 7,63 ммоль) в диметилсульфоксиде (33,4 мл, 4,70E2 ммоль) добавляли этилбромдифторацетат (1,475 мл, 11,45 ммоль), затем добавляли активированную медь (1,455 г, 22,90 ммоль) при комнатной температуре. После чего реакционный сосуд продували

аргоном, реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили добавлением 1н. раствора KH_2PO_4 (200 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь переносили в делительную воронку и разбавляли EtOAc (600 мл). Нижний, водный слой содержит синее суспендированное твердое вещество и верхний, органический слой содержит желтое суспендированное твердое вещество. Слои разделяли и EtOAc слой (содержащий желтое твердое вещество) фильтровали. Фильтрат промывали 2× водой и 1× насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток загружали в колонку в виде раствора в гексане с небольшим количеством ДХМ для полного растворения. Проводили хроматографию (80 г колонка, 0-25% EtOAc:смесь изомеров гексана в течение 35 мин) с получением двух небольших пиков побочных продуктов, а затем основного пика указанного соединения. Выход = 1,75 г.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,37 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 2,2-Дифтор-2-[2-(гидроксиметил)фенил]этанол.

К раствору метил 2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)бензоата (1,75 г, 6,78 ммоль) в ТГФ (79,2 мл, 977 ммоль) добавляли 2,00 М боргидрид лития в ТГФ (10,2 мл, 20,3 ммоль) и смесь перемешивали в холодильнике (~4°C) в течение ночи. Реакционную смесь осторожно гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (30 мл). Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (80 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× EtOAc (40 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток загружали в колонку в виде раствора в ДХМ. Проводили хроматографию (40 г колонка, 0-50% EtOAc:смесь изомеров гексана в течение 25 мин) с получением одного основного соединения. Выход = 909 мг.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,57 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,51 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,10 (т, J=13,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,07 (с, 1H).

ЖХ/МС (FA): 211 (M+Na).

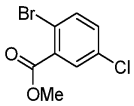
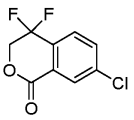
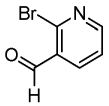
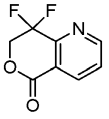
Стадия 3. 4,4-Дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он.

К раствору 2,2-дифтор-2-[2-(гидроксиметил)фенил]этанола (0,905 г, 4,81 ммоль) в хлороформе (60,13 мл, 751,6 ммоль) добавляли MnO_2 (5,284 г, 60,78 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали EtOAc несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения. Выход =642 мг.

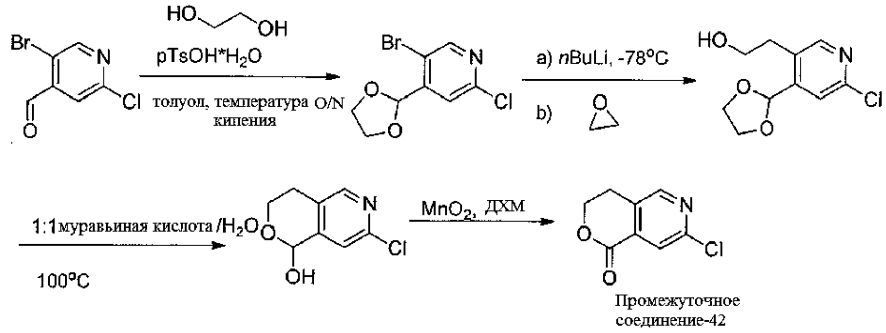
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,86-7,77 (м, 2H), 7,73 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,71 (т, J=10,7 Гц, 2H).

ЖХ/МС (FA): 185 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений:

Пункт	Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
1		 Промежуточное соединение-40	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,08 - 8,05 (м, 1H), 8,02 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,00 (т, J = 11,6 Гц, 2H)
2		 Промежуточное соединение-41	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,03 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,51 (д.кв., J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (м, 1H), 4,80 (т, J = 11,0 Гц, 2H)

Пример 25. 7-Хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-он, Промежуточное соединение-42



Стадия 1. 5-Бром-2-хлор-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин

К раствору 5-бром-2-хлорпиридин-4-карбоксальдегида (5,235 г, 23,75 ммоль) и 1,2-этандиола (6,62 мл, 119 ммоль) в толуоле (36,0 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновую кислоту (0,226 г, 1,19 ммоль). Реакционную колбу оснащали ловушкой Дина-Старка (которая была оснащена обратным холодильником) и реакционную смесь перемешивали при кипении под атмосферой аргона в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и переносили в делительную воронку. Смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×) и насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Темно-коричневое масло очищали силикагель колоночной хроматографией (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 6,00 г (96%) продукта в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,13-3,97 (м, 4H).

ЖХМС (АА): 264,0/266,0 (M+1).

Стадия 2. 2-[6-Хлор-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил]этанол.

5-Бром-2-хлор-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин (5,60 г, 21,2 ммоль) растворяли в ТГФ (35,29 мл) под атмосферой аргона и полученный желтый раствор охлаждали до -78°C. К смеси по каплям добавляли 2,50 M n-BuLi в смеси изомеров гексана (11,85 мл, 29,64 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру менее чем -70°C. Полученную коричневую смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, после чего по каплям добавляли 2,50 M этиленоксид в ТГФ (12,70 мл, 31,76 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем по каплям добавляли эфират трехфтористого бора (4,829 мл, 38,11 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (26 мл) и насыщенного раствора хлорида натрия (26 мл) и реакции давали нагреться до к.т. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Желтое масло очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,973 г (20%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,75 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,09-3,95 (м, 4H), 3,64-3,56 (м, 2H), 2,85 (т, J=6,6 Гц, 2H).

ЖХМС (АА): 230,0/232,0 (M+1).

Стадия 3. 7-Хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ол.

Раствор 2-[6-хлор-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил]этанола (972,0 мг, 4,232 ммоль) в муравьиной кислоте (14,53 мл, 385,1 ммоль) и воды (14,49 мл, 804,1 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc, переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×) и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 719 мг (82%) неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,09 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,76 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 2H).

ЖХМС (АА): (M+1) 186,1/188,1.

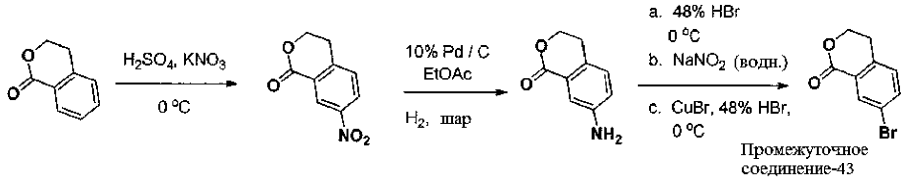
Стадия 4. 7-Хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-он.

К раствору 7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ола (708,0 мг, 3,814 ммоль) в ДХМ (141,3 мл) добавляли MnO_2 (3,32 г, 38,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 572 мг (82%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62-8,58 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,59 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H).

ЖХМС (АА): 184,0/186,0 (M+1).

Пример 26. 7-Бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-он, Промежуточное соединение-43



Стадия 1. 7-Нитро-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-он.

В 3-горлую 1 л круглодонную колбу помещали 18,4 М серную кислоту в воде (55,6 мл, 1020 ммоль) и охлаждали до 0°С. Изохроман-1-он (20,00 г, 135,0 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже +5°С. Раствор нитрата калия (13,8 г, 136 ммоль) в 18,4 М серной кислоты в воде (77,8 мл, 1430 ммоль) добавляли по каплям в течение 100 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже чем или равную 0°С. Смесь нагревали до к.т. и выливали на лед и воду с получением белого осадка. Полученную гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре, а затем белый твердый продукт выделяли путем вакуумной фильтрации. Осадок на фильтре оставляли сушиться под вакуумом в течение недели и затем очищали ISCO хроматографией элюируя градиентом смесью изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 18 г (70%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,28-8,19 (м, 1Н), 7,70-7,60 (м, 1Н), 7,20-7,11 (м, 1Н), 4,60-4,46 (м, 2Н), 3,08-2,96 (м, 2Н).

Стадия 2. 7-Амино-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-он.

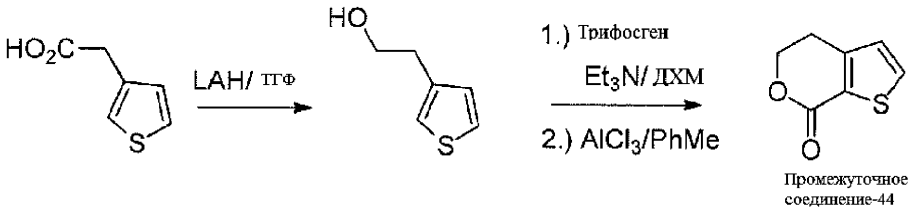
В 1 л круглодонную колбу помещали 7-нитро-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-он (12,24 г, 63,37 ммоль) и EtOAc (250 мл). К данному раствору добавляли 10% палладий на угле (1,00 г) и реакционную смесь перемешивали под давлением шара водорода в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали in vacuo с получением белого твердого вещества, которое использовали в таком виде в следующей стадии.

Стадия 3. 7-Бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-он.

В 1 л круглодонную колбу помещали 7-амино-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-он (13,40 г, 82,12 ммоль) и 8,90 М бромистоводородной кислоты в воде (134 мл, 1190 ммоль) и полученную смесь охлаждали в ледяной бане. К данной белой суспензии по каплям добавляли охлажденный льдом раствор нитрита натрия (5,66 г, 82,1 ммоль) в ~2 мл воды, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°С. В отдельной колбе объединяли бромид меди(I) (11,8 г, 82,1 ммоль) и 8,90 М бромистоводородную кислоту в воде (26,8 мл, 238 ммоль) и охлаждали на ледяной бане, после чего полученный раствор быстро добавляли к первому раствору. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и затем добавляли ~1 л воды. Образованный рыжевато-коричневый осадок отделяли вакуумной фильтрацией и сушили под вакуумом в течение ночи. Твердое вещество затем подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением бледно-коричневого твердого вещества, 12,91 г (69%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,29-8,17 (м, 1Н), 7,73-7,57 (м, 1Н), 7,19-7,11 (м, 1Н), 4,61-4,44 (м, 2Н), 3,09-2,95 (м, 2Н).

Пример 27. 4,5-Дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-он, Промежуточное соединение-44



Стадия 1. 2-(3-Тиенил)этанол.

Раствор тиофен-3-уксусной кислоты (4,982 г, 35,04 ммоль) в ТГФ (120 мл, 1500 ммоль) охлаждали до 0°С и медленно добавляли алюмогидрид лития (1,596 г, 42,05 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (5 мл) и EtOAc (10 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали 30 мл EtOAc. Фильтрат упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (3,59 г).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 1Н), 7,11-7,05 (м, 1Н), 7,05-6,97 (м, 1Н), 3,87 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 2,92 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 1,71 (с, 1Н).

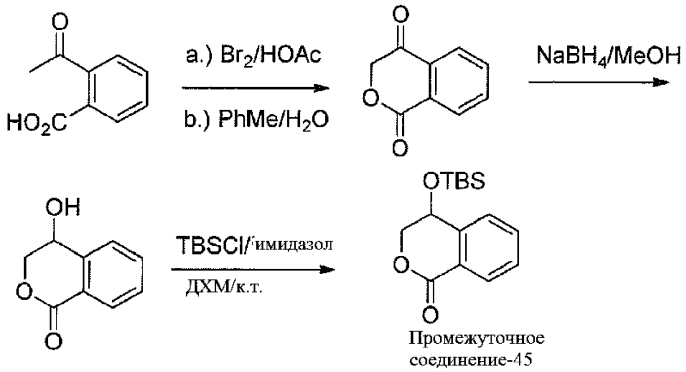
Стадия 2. 4,5-Дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пиран-7-он.

Раствор 2-(3-тиенил)этанола (2,18 г, 17,0 ммоль) в ДХМ (60,0 мл, 936 ммоль) охлаждали до 0°С, затем трифосген (3,2801 г, 11,054 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин до 0°С. N,N-Диизопропилэтиламин (4,4431 мл, 25,508 ммоль) добавляли по каплям к раствору в течение 15 мин и полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Раствор выливали в 80 мл

раствора 1н. HCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали 2×60 мл ДХМ. Объединенные органические слои упаривали in vacuo с получением неочищенного промежуточного соединения хлорформиата (3,18 г), который растворяли в толуоле (50,0 мл, 469 ммоль) и охлаждали до 0°C. Трихлорид алюминия (3,4013 г, 25,508 ммоль) добавляли к раствору при 0°C и полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления раствора тетрагидрата тартрата натрия-калия (28,796 г, 102,03 ммоль) в 150 мл воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×60 мл EtOAc. Объединенные органические слои упаривали in vacuo и очищали с помощью флэш-колонки (80 г колонка, элюент 0-70% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,124 г, 43%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,67 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,66-4,50 (м, 2H), 3,04 (т, J=6,2 Гц, 2H).

Пример 28. 4-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси}-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он, Промежуточное соединение-45



Стадия 1. 1H-Изохромен-1,4(3H)-дион.

К раствору 2-ацетилбензойной кислоты (8,458 г, 51,52 ммоль) в уксусной кислоте (50,0 мл, 879 ммоль) добавляли 30 мл 33% HBr в уксусной кислоте. Затем добавляли бром (8,646 г, 54,10 ммоль) к раствору и реакцию нагревали до 40°C при перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 300 мл воды, слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Объединяли органические слои и упаривали in vacuo с получением неочищенного промежуточного соединения, которое растворяли в 25 мл уксусной кислоты, 130 мл толуола и 30 мл воды. Полученную смесь перемешивали при кипении в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и слои разделяли. Органический слой упаривали in vacuo и очищали с помощью флэш-колонки (120 г колонка, элюент 0-55% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 5,24 г (63%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,36-8,28 (м, 1H), 8,17-8,07 (м, 1H), 7,95-7,79 (м, 2H), 5,16 (с, 2H).

Стадия 2. 4-Гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он.

Раствор 1H-изохромен-1,4(3H)-диона (3,05 г, 18,8 ммоль) в метаноле (60,0 мл, 1480 ммоль), охлаждали до 0°C и добавляли тетрагидроборат натрия (1,067 г, 28,22 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 60 мин. Смесь выливали в 200 мл воды, слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×60 мл ДХМ. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 2,69 г (87%) указанного в заголовке соединения.

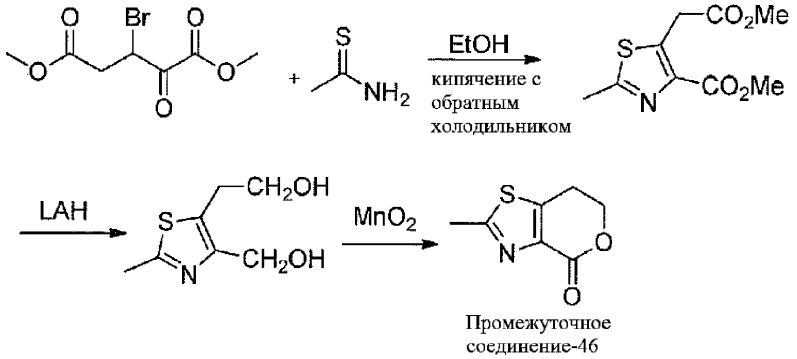
ЖХМС (АА): (M+1) 165.

Стадия 3. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он.

В круглодонную колбу добавляли 4-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-он (0,3052 г, 1,859 ммоль), 1H-имидазол (0,5063 г, 7,437 ммоль), 60 мл ДХМ и трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,8406 г, 5,578 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали in vacuo и остаток суспендировали в EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток хроматографировали (100% смесь изомеров гексан а в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,5812 г, 90%) в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,97 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 4,91 (дд, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=10,8, 8,5 Гц, 1H), 0,84 (с, 9H), 0,07 (д, J=8,8 Гц, 6H).

Пример 29. 2-Метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-он, Промежуточное соединение-46



Стадия 1. Метил-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилат.

К раствору метил-3-бром-2-оксопентандиоата (23 г, 73 ммоль) в метаноле (250,0 мл, 6172 ммоль) добавляли этантиоамид (10,65 г, 141,8 ммоль). Смесь перемешивали при кипении в течение 2 ч и затем охлаждали до к.т. Летучие вещества удаляли in vacuo и остаток суспендировали в 25 мл ТГФ и 40 мл гексана при перемешивании. Твердое вещество (этантиоамид) фильтровали и фильтрат упаривали и очищали с помощью флэш-колонки (120 г колонка, элюент 0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 10,01 г (60%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,27 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,72 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,69 (с, 3H).

Стадия 2. 2-[4-(Гидроксиметил)-2-метил-1,3-тиазол-5-ил]этанол.

К раствору этил-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1,79 г, 7,81 ммоль) в ТГФ (50,0 мл, 616 ммоль) добавляли алюмогидрид лития (0,5927 г, 15,62 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 2 мл воды, твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали 30 мл метанола. Фильтрат упаривали и очищали с помощью флэш-колонки (40 г колонка, элюент 0-20% метанол в EtOAc) с получением 0,7121 г (53%) указанного в заголовке соединения.

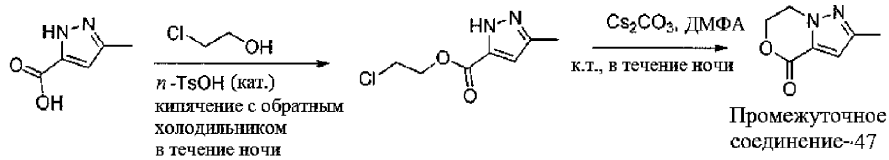
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,61 (с, 2H), 3,79 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,03 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H).

Стадия 3. 2-Метил-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-он.

К раствору 2-[4-(гидроксиметил)-2-метил-1,3-тиазол-5-ил]этанола (0,09262 г, 0,5346 ммоль) в ДХМ (10,0 мл, 156 ммоль) добавляли MnO_2 (1,859 г, 21,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo и очищали с помощью флэш-колонки (24 г колонка, элюент 0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,0244 г (27%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,54 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H).

Пример 30. 2-Метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-4-он, Промежуточное соединение-47



Стадия 1. 2-Хлорэтил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат.

К раствору 3-метил-5-пиразолкарбоновой кислоты (1,00 г, 7,93 ммоль) в 2-хлорэтаноле (7,97 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновую кислоту (603 мг, 3,17 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 115°C при перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и растворитель удаляли in vacuo. Остаток разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 728 мг (49%) указанного в заголовке продукта в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,56 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,56 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,79 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 189,0 (M+H).

Стадия 2. 2-Метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-4-он.

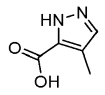
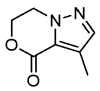
К раствору 2-хлорэтил 5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (690 мг, 3,66 ммоль) в ДМФА (2,34 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,79 г, 5,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Полученный остаток очищали с помощью хроматографией на силикагелевой колонке (0-100% EtOAc в смеси

изомеров гексана) с получением 299 мг (54%) указанного в заголовке продукта в виде бесцветного твердого вещества.

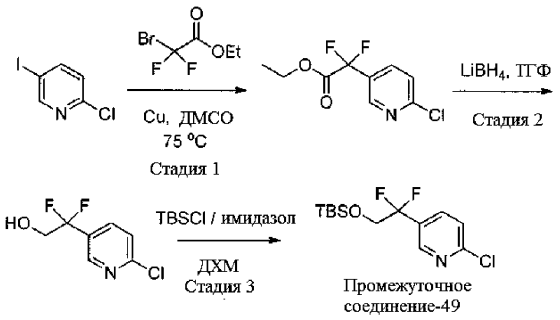
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,77 (с, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 4,42-4,36 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 153,1 (M+H).

Соединение, перечисленное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
	 Промежуточное соединение-48	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40 (с, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 2,30 (с, 3H).

Пример 31. 5-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторэтил)-2-хлорпиридин, Промежуточное соединение-49

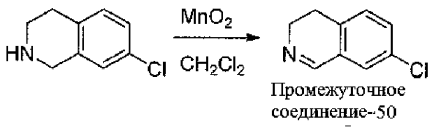


Стадии 1 и 2 проводили аналогично схеме, описанной в примере 24, стадии 1 и 2.

Стадия 3 выполнялась аналогично схеме, описанной в примере 4, стадия 2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,98 (т, J=11,8 Гц, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

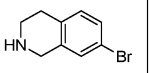
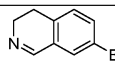
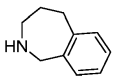
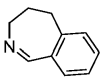
Пример 32. 7-Хлор-3,4-дигидроизохинолин, Промежуточное соединение-50



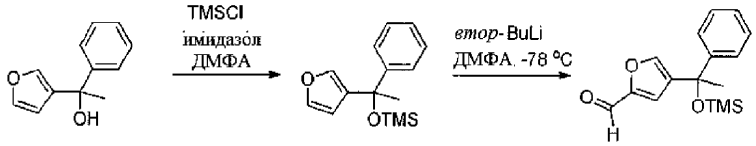
К раствору 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,15 г, 6,86 ммоль) в ДХМ (70,0 мл, 1090 ммоль) добавляли MnO_2 (5,96 г, 68,6 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (40 г, элюируя 50% EtOAc в ДХМ, поток 50 мл/мин) с получением 915 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,70-3,63 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 2H).

Соединения, приведенные в таблице ниже были получены по аналогичной схеме, описанной выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Исходное соединение	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЯМР
	 Промежуточное соединение-51	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,30 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,87 – 3,73 (м, 2H), 2,80 – 2,64 (м, 2H).
	 Промежуточное соединение-52	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,52 (с, 1H), 7,38 – 7,31 (м, 3H), 7,26 – 7,22 (м, 1H), 3,64 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,35 – 2,24 (м, 2H).

Пример 33. рац-4-{1-Фенил-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-53



Промежуточное соединение-53

Стадия 1. рац-1-(3-Фурил)-1-[фенилэтокси](триметил)силан.

1-(3-Фурил)-1-фенилэтанол (1,53 г, 8,13 ммоль) растворяли в ДМФА (8,62 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли имидазол (1,66 г, 24,4 ммоль) и TMSCl (1,55 мл, 12,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 2,11 г (99%) указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла.

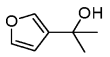
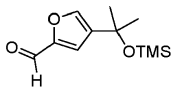
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45-7,38 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 4H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,22-6,16 (м, 1H), 1,86 (с, 3H), 0,04 (с, 9H).

Стадия 2. рац-4-{1-Фенил-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-фуральдегид.

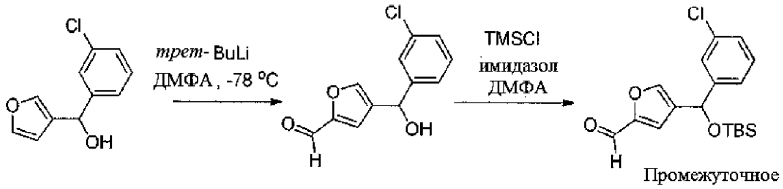
1-(3-Фурил)-1-[фенилэтокси](триметил)силан (1,32 г, 5,07 ммоль) растворяли в ТГФ (23,3 мл) и затем охлаждали при -78°C. 1,40 М втор-BuLi в циклогексане (4,71 мл, 6,59 ммоль) добавляли к раствору при -78°C. После 30 мин ДМФА (1,18 мл, 15,2 ммоль) добавляли к раствору и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl, нагревали до к.т. и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,02 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,56 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 0,04 (с, 9H).

Соединения, приведенные в таблице ниже были получены по аналогичной схеме, описанной выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Исходное соединение	Продукт/Промежуточное соединение-№	Характеристики
	 Промежуточное соединение-54	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,62 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,19 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 1,56 (с, 6H), 0,10 (с, 9H),1H ЯМР

Пример 34. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-55



Промежуточное соединение-55

Стадия 1. рац-4-[(3-Хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуральдегид.

К раствору рац-(3-хлорфенил)(3-фурил)метанола (2,00 г, 9,58 ммоль) в Et_2O (40,0 мл) добавляли 1,70 М трет-BuLi в пентане (14,1 мл, 24,0 ммоль) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин ДМФА (1,11 мл, 14,4 ммоль) добавляли к смеси. Затем реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 862 мг (38%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

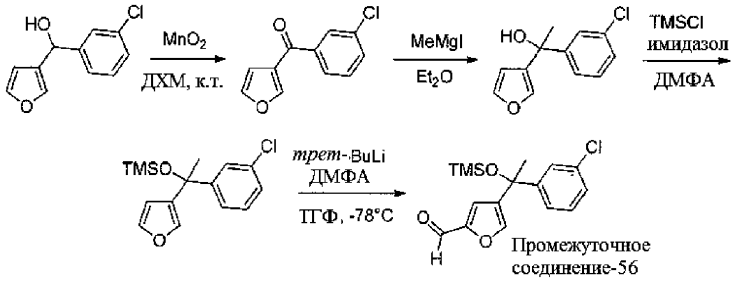
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,58 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 3H), 7,15-7,08 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,57-2,38 (уш.с, 1H).

Стадия 2. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-2-фуральдегид.

К раствору рац-4-[(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуральдегида (550 мг, 2,32 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли имидазол (396 мг, 5,81 ммоль) и TBSCl (420 мг, 2,78 ммоль) при комнатной температуре. После ночи реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 478 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,57 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 3H), 7,07-7,03 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), -0,01 (с, 3H).

Пример 35. рац-4-{1-(3-Хлорфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-56



Промежуточное соединение-56

Стадия 1. (3-Хлорфенил)(3-фурил)метанон.

К раствору рац-(3-хлорфенил)(3-фурил)метанола (1,81 г, 8,68 ммоль) в ДХМ (30,0 мл) добавляли MnO_2 (11,3 г, 130 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,60 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,93 (дд, J=1,4, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=1,9,

0,8 Гц, 1H).

Стадия 2. рац-1-(3-Хлорфенил)-1-(3-фурил)этанол.

К раствору (3-хлорфенил)(3-фурил)метанона (1,60 г, 7,74 ммоль) в Et_2O (30 мл) добавляли 3,0 М MeMgI в Et_2O (3,87 мл, 11,6 ммоль) при 0°C. После перемешивания до 0°C в течение 1 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl при комнатной температуре экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,48 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-красного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50-7,47 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,35-6,24 (м, 1H), 2,15-2,07 (уш.с, 1H), 1,85 (с, 3H).

Стадия 3. рац-[1-(3-Хлорфенил)-1-(3-фурил)этокси](триметил)силан.

К раствору рац-1-(3-хлорфенил)-1-(3-фурил)этанола (1,48 г, 6,65 ммоль) в ДМФА (20,0 мл) добавляли имидазол (1,13 г, 16,6 ммоль) и TMSCl (1,01 мл, 7,98 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (100% смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,65 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

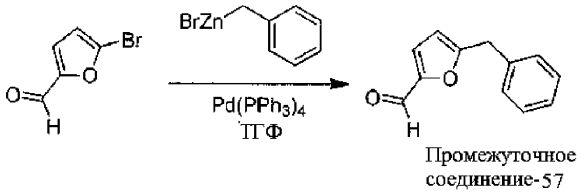
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43-7,40 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,27-7,16 (м, 3H), 6,20-6,12 (м, 1H), 1,84 (с, 3H), 0,05 (с, 9H).

Стадия 4. рац-4-{1-(3-Хлорфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-фуральдегида.

К раствору рац-[1-(3-хлорфенил)-1-(3-фурил)этокси](триметил)силана (1,64 г, 5,56 ммоль) в Et_2O (20,0 мл) добавляли 1,70 М трет-BuLi в пентане (4,91 мл, 8,34 ммоль) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, ДМФА (0,65 мл, 8,34 ммоль) добавляли к смеси. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 549 мг (31%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,58 (с, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 3H), 7,02 (д, J=0,9 Гц, 1H), 1,90 (с, 3H), 0,06 (с, 9H).

Пример 36. 5-Бензил-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-57



Промежуточное соединение-57

Стадия 1. 5-Бензил-2-фуральдегид.

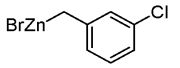
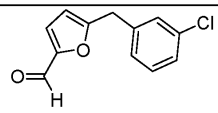
Раствор 5-бром-2-фуральдегида (1,00 г, 5,72 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (132 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (35,7 мл) дегазировали аргоном. 0,50 М бромида бензилцинка в ТГФ (14,3 мл, 7,14 ммоль) добавляли и реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Раствор упаривали для удаления растворителя и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1 М HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида натрия. Полученный раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и затем упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 554 мг указанного в заголовке соединения (52%) в виде оранжевого осадка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (с, 1H), 7,48 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,22-7,13 (м, 2H), 4,12 (с, 2H).

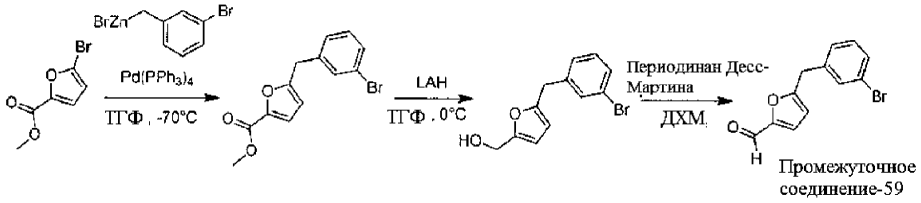
ЖХМС (FA): m/z = 187,2 (M+H).

Соединение, перечисленное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Реактив Гриньяра	Продукт/Промежуточное соединение№.	Характеристики

	 Промежуточное соединение-58	ЖХМС (FA): m/z = 221,3 (M+H).

Пример 37. 5-(3-Бромбензил)-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-59



Стадия 1. Метил-5-(3-бромбензил)-2-фуроат.

В пробирку для микроволнового нагревания помещали метил-5-бромфуран-2-карбоксилат (775 мг, 3,78 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (218 мг, 0,19 ммоль). Колбу закрывали и продували аргоном в течение 5 мин и затем ТГФ (10,0 мл) добавляли в реакционный сосуд. 0,5 М 3-бромбензилцинкбромида в ТГФ (8,32 мл, 4,16 ммоль) затем добавляли к раствору и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 дня. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,60 г (54%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40-7,36 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 7,10 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3, 88 (с, 3H).

Стадия 2. [5-(3-Бромбензил)-2-фурил]метанол.

В круглодонную колбу добавляли метил-5-(3-бромбензил)-2-фуроат (733 мг, 2,48 ммоль) в ТГФ (8,00 мл) и охлаждали до 0°C. 1,0 М алюмогидрид лития в Et_2O (3,23 мл, 3,23 ммоль), затем медленно добавляли и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Медленно добавляли 1 мл воды для гашения реакционной смеси, затем добавляли твердый Na_2SO_4. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали досуха и без дополнительной очистки получали 610 мг неочищенного указанного в заголовке соединения.

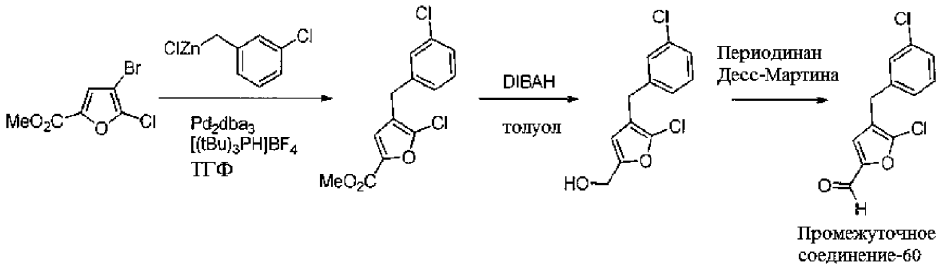
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,39-7,37 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,18-7,15 (м, 1H), 6,22-6,17 (м, 1H), 5,98-5,91 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,94 (д, J=13,7 Гц, 2H).

Стадия 3. 5-(3-Бромбензил)-2-фуральдегид.

В круглодонную колбу добавляли неочищенный [5-(3-бромбензил)-2-фурил]метанол (609 мг, 2,28 ммоль) растворенный в ДХМ (10,0 мл). Периодинан Десс-Мартина (1,16 г, 2,74 ммоль) добавляли и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением насыщенного раствора $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 167 мг (28%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,56 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 3H), 6,22 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H).

Пример 38. 5-Хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-60



Стадия 1. Метил-5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фуроат.

К раствору метил-4-бром-5-хлор-2-фуроата (1,20 г, 5,01 ммоль) в ТГФ (20,0 мл), дегазировали азотом) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (184 мг, 0,20 ммоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (116 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, 0,5 М 3-хлорбензилцинк хлорида в ТГФ (15,0 мл, 7,52 ммоль) добавляли к смеси. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный

раствором раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 628 мг (44%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,29-7,21 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,74 (с, 2H).

Стадия 2. [5-Хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фурил]метанол.

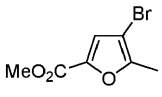
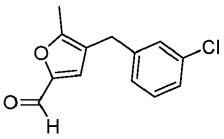
К раствору метил-5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фуроата (700 мг, 2,46 ммоль) в толуоле (10,0 мл) добавляли 1,0 M DIBAL-H в толуоле (6,14 мл, 6,14 ммоль) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор сегнетовой соли при комнатной температуре и EtOAc добавляли к смеси. Полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 528,2 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,30-7,17 (м, 3H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,52 (д, J=0,5 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,93-1,81 (уш.с, 1H).

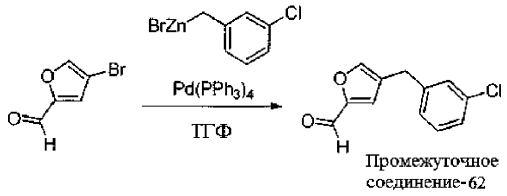
Стадия 3. 5-Хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фуральдегида.

К раствору [5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фурил]метанол (510 мг, 1,98 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли MnO_2 (2,59 г, 29,8 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 332 мг (66%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,51 (с, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,78 (с, 2H).

Исходное соединение	Продукт/Промежуточное соединение№.	Характеристики
	 Промежуточное соединение-61	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,46 (с, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 7,14 - 7,11 (м, 1H), 7,03 (дт, *J* = 7,0, 1,7 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).

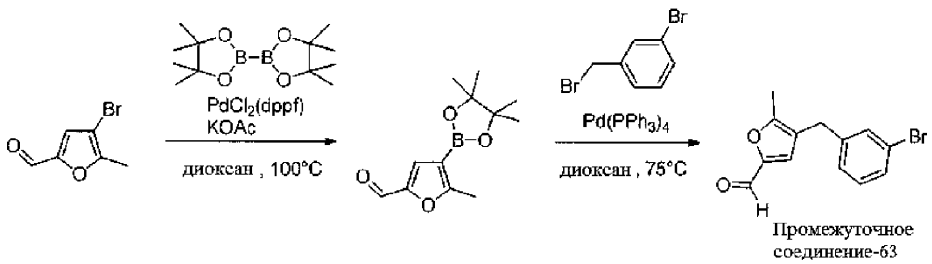
Пример 39. 4-(3-Хлорбензил)-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-62



Стадия 1. 4-(3-Хлорбензил)-2-фуральдегида.

В 20-мл сосуд для микроволнового нагревания помещали 4-бром-2-фуральдегид (500 мг, 2,86 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52,3 мг, 0,06 ммоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (33,2 мг, 0,11 ммоль). ТГФ (2,0 мл) добавляли к смеси и реакционный сосуд продували аргоном, а затем плотно закрывали крышкой. После смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, 0,5 M 3-хлорбензилцинк хлорида в ТГФ (7,43 мл, 3,72 ммоль) добавляли к смеси и затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над Na_2SO_4 смесь фильтровали через стеклянный фильтр и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 135 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

Пример 40. 4-(3-Бромбензил)-5-метил-2-фуральдегида, Промежуточное соединение-63



Стадия 1. 5-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-фуральдегид.

К раствору 4-бром-5-метил-2-фуральдегида (880 мг, 4,66 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли бис-(пинаколато)дибор (1,54 г, 6,05 ммоль), ацетат калия (1,37 г, 13,9 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (192 мг, 0,23 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C в течение ночи реакционную смесь выливали в воду при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растворяли в EtOAc, а затем добавляли активированный уголь к смеси и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 1,94 г неочищенного указанного в заголовке соединения.

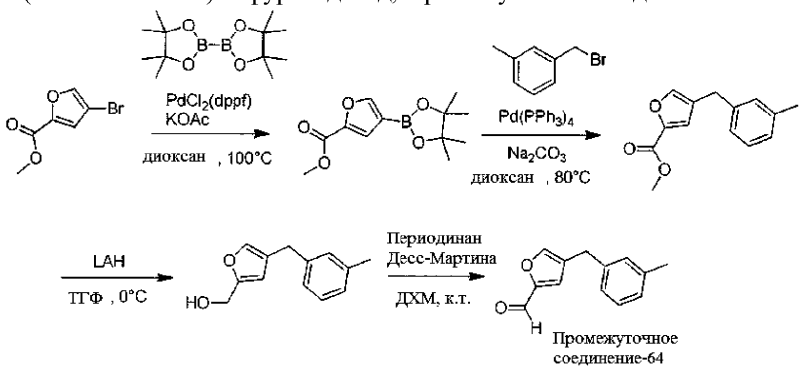
ЖХМС (FA): m/z = 237,2 (M+H).

Стадия 2. 4-(3-Бромбензил)-5-метил-2-фуральдегид.

К раствору неочищенного 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-фуральдегида (1,09 г, 4,66 ммоль) в 1,4-диоксане (40,0 мл) и воды (10,0 мл) добавляли 3-бромбензилбромид (1,28 г, 5,12 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (538 мг, 0,47 ммоль) и Na_2CO_3 (1,48 г, 13,9 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 75°C в течение ночи реакционную смесь выливали в воду при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 291 мг (22%) указанного в заголовке продукта в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,46 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,29 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 41. 4-(3-Метилбензил)-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-64



Стадия 1. Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-фуроат.

Метил 4-бромфуран-2-карбоксилат (1,00 г, 4,88 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (1,61 г, 6,3 ммоль) и ацетат калия (1,44 г, 14,6 ммоль) взвешивали во флаконе для микроволнового нагрева и во флакон добавляли 1,4-диоксан (15,0 мл). Смесь продували аргоном и к полученной суспензии добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (201 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи в масляной бане. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO на основе оксида алюминия (0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 253,1 (M+H).

Стадия 2. Метил 4-(3-метилбензил)-2-фуроат.

1-Бромметил-3-метилбензол (110 мг, 0,60 ммоль) и метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-фуроат (600 мг, 2,38 ммоль) взвешивали во флакон для микроволнового нагрева с мешалкой. Добавляли 1,4-диоксан (5,0 мл) и воду (1,30 мл, 72,2 ммоль), затем добавляли Na_2CO_3 (189 мг, 1,78 ммоль). Смесь продували аргоном и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (68,8 мг, 0,06 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным рас-

твором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 130 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 231,0 (M+H).

Стадия 3. [4-(3-Метилбензил)-2-фурил]метанол.

В круглодонную колбу добавляли метил 4-(3-метилбензил)-2-фуроат (283 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) и охлаждали до 0°C. 1,0 М алюмогидрид лития в Et_2O (1,60 мл, 1,60 ммоль) затем медленно добавляли и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли медленно 1 мл воды для гашения реакционной смеси, затем добавляли твердый Na_2SO_4. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали досуха и без дальнейшей очистки получали 230 мг (93%) неочищенного указанного в заголовке соединения.

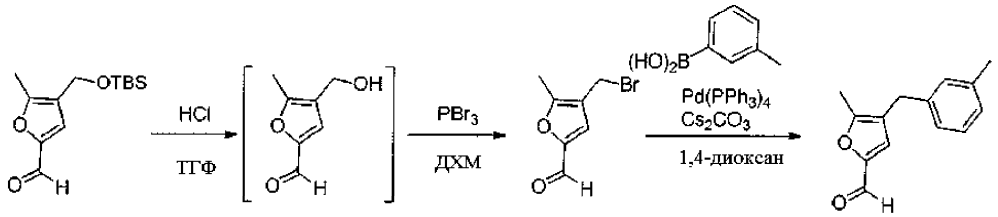
ЖХМС (FA): m/z = 203,5 (M+H).

Стадия 4. 4-(3-Метилбензил)-2-фуральдегид.

В 1-горлую круглодонную колбу добавляли неочищенный [4-(3-метилбензил)-2-фурил]метанол (230 мг, 1,14 ммоль), растворенный в ДХМ (5,0 мл). Затем добавляли периодинан Десс-Мартина (579 мг, 1,37 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои затем промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 129 мг (57%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,58 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 42. 5-Метил-4-(3-метилбензил)-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-65



Промежуточное соединение-65

Стадия 1. 4-(Бромметил)-5-метил-2-фуральдегид.

В круглодонную колбу добавляли 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-2-фуральдегид (0,56 г, 2,2 ммоль), ТГФ (3 мл) и 4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. 2 ч. Смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли ДХМ (5 мл) и PBr_3 (0,29 мл, 3,08 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды и реакционную смесь экстрагировали ДХМ. После упаривания in vacuo, остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,19 г (42%) указанного в заголовке соединения.

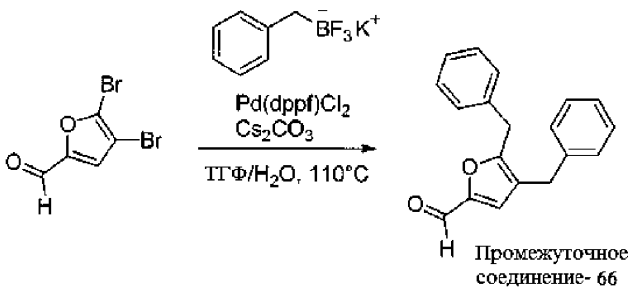
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,42 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).

Стадия 2. 5-Метил-4-(3-метилбензил)-2-фуральдегид.

4-(Бромметил)-5-метил-2-фуральдегид (0,52 г, 2,6 ммоль) и м-толилборную кислоту (696 мг, 5,12 ммоль) взвешивали во флакон для микроволнового нагрева с мешалкой. 1,4-Диоксан (12,0 мл) и воду (2,00 мл) добавляли в реакционный сосуд. Затем добавляли Cs_2CO_3 (2,92 г, 8,96 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (444 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали до 130°C в микроволновой печи в течение 25 мин. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 268 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 215,2 (M+H).

Пример 43. 4,5-Дибензил-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-66

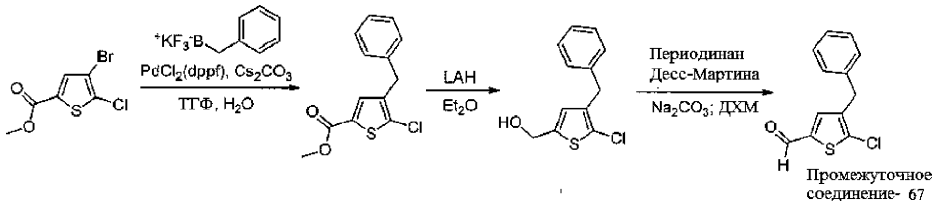


Стадия 1. 4,5-Дибензил-2-фуральдегид.

В герметично закрытый реакционный сосуд помещали 4,5-дибром-2-фуральдегид (1,00 г, 3,94 ммоль), бензилтрифторборат калия (1,95 г, 9,85 ммоль), Cs_2CO_3 (3,89 г, 11,9 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (648 мг, 0,79 ммоль). Содержимое растворяли в ТГФ (48 мл) и воде (4,7 мл, 260 ммоль) и оснащали мешалкой. Сосуд закрывали и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение ночи, затем реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 110°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 141 мг (13%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 277,5 (M+H).

Пример 44. 4-Бензил-5-хлортиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-67



Стадия 1. Метил 4-бензил-5-хлортиофен-2-карбоксилат.

В пробирку для микроволнового нагрева помещали мешалку, метил 4-бром-5-хлортиофен-2-карбоксилат (0,10 г, 0,39 ммоль), бензилтрифторборат калия (94,0 мг, 0,47 ммоль), Cs_2CO_3 (0,39 г, 1,18 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (64,4 мг, 78,3 мкмоль). Смесь герметизировали в атмосфере аргона. Затем добавляли ТГФ (4,7 мл) и воду (0,47 мл, 26 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAC/смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход = 74 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 267,0 (M+1).

Стадия 2. (4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)метанол.

1,0 М алюмогидрид лития в ТГФ (0,55 мл, 0,55 ммоль) добавляли к охлажденному на ледяной бане раствору метил 4-бензил-5-хлортиофен-2-карбоксилата (0,10 г, 0,37 ммоль) в Et_2O (3,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили водой (~1 мл) до 0°C. Na_2SO_4 додекагидрат (~2 г) добавляли вместе с ~15 мл EtOAc, смесь оставляли нагреваться до к.т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO (0-20% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход = 80 мг).

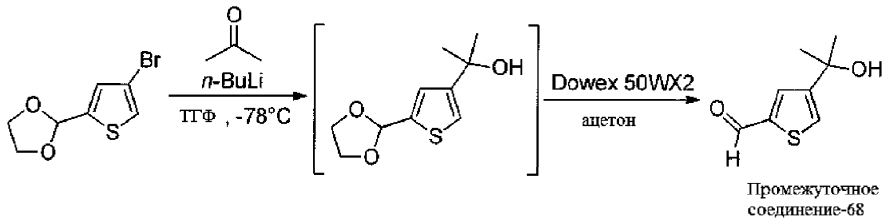
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,33-7,26 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 1,82 (с, 1H).

Стадия 3. 4-Бензил-5-хлортиофен-2-карбальдегид.

(4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)метанол (0,21 г, 0,88 ммоль) растворяли в ДХМ (15,3 мл), затем периодинан Десс-Мартина (0,45 г, 1,1 ммоль) добавляли к раствору. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAC/смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход =190 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,68 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 3H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 3,96 (с, 2H).

Пример 45. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-68

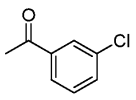
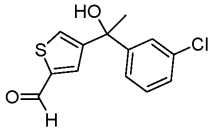
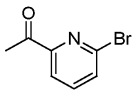
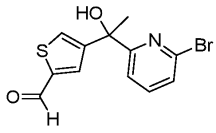


Стадия 1. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

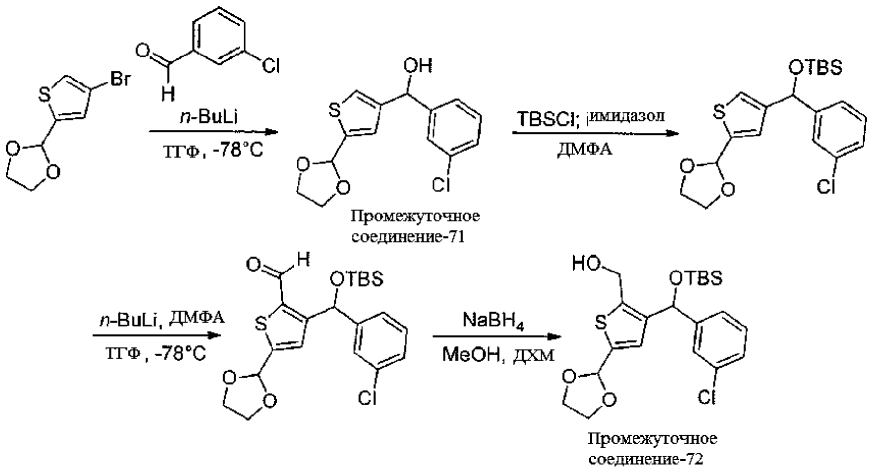
В круглодонную колбу добавляли ТГФ (50 мл) и 2,5 M n-BuLi в гексане (3,1 мл, 7,66 ммоль) при -78°C. 2-(4-Бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (1,50 г, 6,38 ммоль) в 5 мл ТГФ добавляли и смесь перемешивали в течение 30 с. К смеси добавляли ацетон (2,00 мл, 27,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и реакцию нагревали до к.т. Смесь экстрагировали EtOAc (×2) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. К остатку добавляли 40 мл ацетона и 3 г ионообменной смолы Dowex 50WX2-200 и смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,76 г (70%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 171,1 (M+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали с использованием подобных способов, описанных выше, исходя из перечисленных исходных веществ.

Исходный кетон	Продукт/Промежуточное соединение№.	Характеристики
	 Промежуточное соединение-69	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,80 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,62 (дт, J = 2,7, 1,5 Гц, 2H), 7,47 – 7,44 (м, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 3H), 2,68 – 2,30 (уш. с., 1H), 1,94 (с, 3H),1H ЯМР
	 Промежуточное соединение-70	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,85 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 7,8, 0,7 Гц, 1H),
		7,28 (дд, J = 7,7, 0,7 Гц, 1H), 2,05 – 1,95 (уш.с, 1H), 1,92 (с, 3H),1H ЯМР

Пример 46. рац-(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол, Промежуточное соединение-71, и рац-{3-[{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил}метанол, Промежуточное соединение-72



Стадия 1. рац-(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол.

В -78°C охлажденный раствор 2,50 M n-BuLi в гексане (4,08 мл, 10,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (2,00 г, 8,50 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям. Сразу же после того, как добавление было завершено, добавляли по каплям 3-хлорбензальдегид (0,97 мл, 8,50 ммоль) (~2 мин) в виде раствора в ТГФ (4 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться 30 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили водой перед нагревом до к.т. Смесь экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 1,7 г (67%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,42 (с, 1H), 7,35-7,24 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,21-3,94 (м, 4H).

Стадия 2. рац-трет-Бутил{(3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метокси}диметилсилан.

К раствору (3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанола (3,02 г, 10,2 ммоль) в ДМФА (106 мл) добавляли TBSCl (4,60 г, 30,5 ммоль) и 1H-имидазол (2,08 г, 30,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным LiCl, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 4,15 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

ЖХМС (FA): m/z = 411,4 (M+1).

Стадия 3. рац-3-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

В -78°C охлажденный раствор 2,50 M n-BuLi в гексане (0,46 мл, 1,14 ммоль) и ТГФ (3,00 мл) добавляли раствор трет-бутил{(3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метокси}диметилсилана (234 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Раствор ДМФА (88,2 мкл, 1,14 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли по каплям и затем перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 141 мг (56%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,48-7,39 (м, 3H), 7,41-7,32 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,09-3,92 (м, 4H), 0,90 (с, 9H), 0,08 - -0,04 (м, 6H).

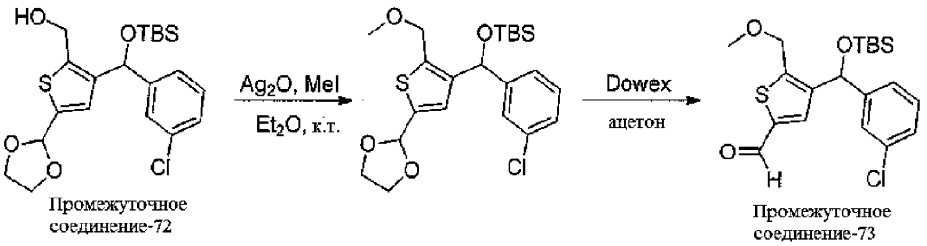
ЖХМС (FA): m/z = 439,5 (M+1).

Стадия 4. рац-{3-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил}метанол.

В охлажденный при 0°C раствор 3-[{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбальдегида (141 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и ДХМ (1,5 мл) добавляли $NaBH_4$ (18,2 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем упаривали для удаления растворителя. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 100 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 441,5 (M+1).

Пример 47. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(метоксиметил)-тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-73



Стадия 1. рац-трет-Бутил{(3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-(метоксиметил)-3-тиенил]-метокси}диметилсилан.

К раствору Промежуточное соединение-72 (480 мг, 1,09 ммоль) в Et_2O (10 мл) добавляли Ag_2O (630 мг, 2,72 ммоль) и MeI (2,71 мл, 43,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 371 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,52-7,32 (м, 4H), 7,16-6,91 (м, 1H), 6,41-6,12 (м, 1H), 6,04-5,99 (м, 1H), 4,74-4,51 (м, 2H), 4,17-3,92 (м, 4H), 3,40-3,35 (м, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,12 - -0,03 (м, 6H).

ЖХМС (FA): (M+1) 455,5

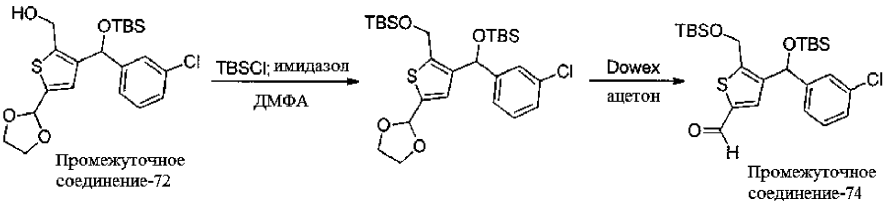
Стадия 2. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(метоксиметил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору трет-бутил{(3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-(метоксиметил)-3-тиенил]метокси}-диметилсилан (371 мг, 0,82 ммоль) в ацетоне (10,8 мл) добавляли 380 мг DOWEX 50WX2-200 (H). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 283 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41-9,84 (м, 1H), 8,02-7,22 (м, 5H), 6,61-6,03 (м, 1H), 4,82-4,61 (м, 2H), 3,40-3,28 (м, 3H), 0,95-0,83 (м, 9H), 0,09 - -0,04 (м, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 411,4 (M+1).

Пример 48. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-({[трет-бутил-(диметил)силил]окси}метил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-74



Стадия 1. рац-трет-Бутил({3-[{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил}метокси)диметилсилан.

К раствору Промежуточное соединение-72 (648 мг, 1,47 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли TBSCl (664 мг, 4,41 ммоль) и 1H-имидазол (300 мг, 4,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 17 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, промывали 10% водным LiCl, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 373 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 555,6 (M+1).

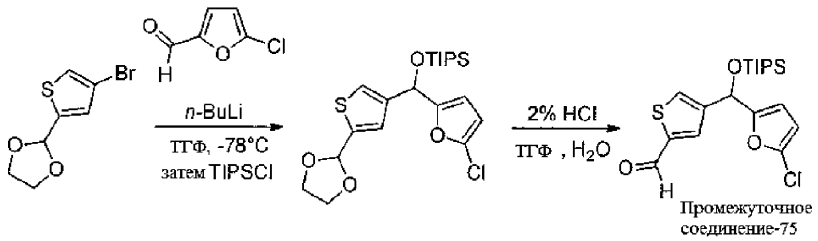
Стадия 2. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-({[трет-бутил(диметил)-силил]окси}метил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору трет-бутил ({3-[{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил}метокси)диметилсилана (373 мг, 0,67 ммоль) в ацетоне (8,9 мл) добавляли 380 мг DOWEX 50WX2-200 (H). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 289 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,76 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,40-7,24 (м, 4H), 5,98 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 0,83 (д, J=0,9 Гц, 16H), 0,04 - -0,02 (м, 6H), -0,03 - -0,11 (м, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 511,6 (M+1).

Пример 49. рац-4-{(5-Хлор-2-фурил)[(триизопропилсилил)окси]метил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-75



Стадия 1. рац-{(5-Хлор-2-фурил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метокси}(триизопропил)силан.

2,50 M n-BuLi в гексане (2,68 мл, 6,69 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца в ТГФ (40 мл) при -78°C. 2-(4-Бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (1,05 г, 4,46 ммоль) добавляли к раствору при -78°C и затем 5-хлор-2-фуральдегид (582 мг, 4,46 ммоль) добавляли к раствору сразу при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. К смеси TIPSCl (1,72 г, 8,92 ммоль) добавляли к раствору и реакционную смесь нагревали до к.т., затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Раствор выливали в 60 мл воды и смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток очищали ISCO хроматографией на колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,51 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

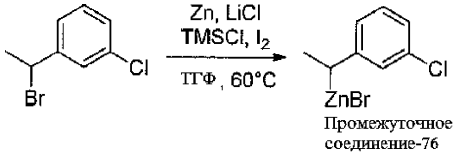
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,12 (д, 1H), 6,07 (с, 1H), 6.06 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,20-4,11 (м, 2H), 4.07-3,98 (м, 2H), 1,07 (с, 21H).

Стадия 2. рац-4-{(5-Хлор-2-фурил)[(триизопропилсилил)окси]метил}тиофен-2-карбальдегид.

К раствору {(5-хлор-2-фурил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метокси}(триизопропил)силана (1,96 г, 4,43 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли воду (1,00 мл, 55,5 ммоль), затем добавляли 20 мл раствора 2% HCl в ТГФ при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Раствор выливали в 30 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и 30 мл воды. Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,18 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,80 (с, 1H), 7,66 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,65-7,62 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 6,00 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 1,03-0,89 (м, 21H).

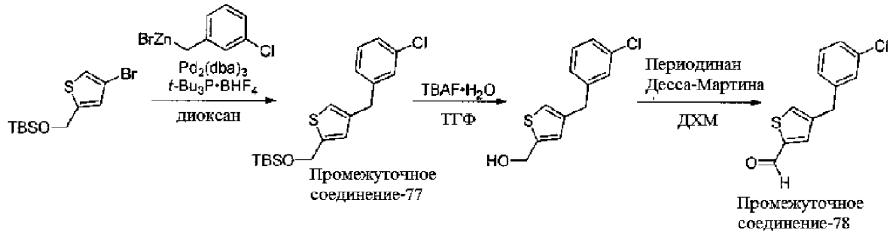
Пример 50. рац-Бром[1-(3-хлорфенил)этил]цинк, Промежуточное соединение-76



Стадия 1. рац-Бром[1-(3-хлорфенил)этил]цинк.

Хлорид лития (0,39 г, 9,11 ммоль) добавляли в высушенную в печи 50 мл 2-горлую круглодонную колбу в атмосфере аргона. Сосуд вакуумировали при глубоком вакууме и нагревали с помощью фена в течение 10 мин и заполняли аргоном после охлаждения до к.т. Добавляли порошок цинка (0,596 г, 9,11 ммоль). Сосуд нагревали с использованием фена в условиях высокого вакуума в течение 10 мин и заполняли аргоном после охлаждения до к.т. Добавляли ТГФ (4,6 мл), затем добавляли 1,2-дибромэтана (20 мкл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 мин. TMSCl (5,78 мкл, 45,6 мкмоль) и йод (5,78 мг, 22,8 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли в сосуд с помощью шприца и реакцию нагревали в течение 20 мин при 60°C. 1-(1-Бромэтил)-3-хлорбензол (1,00 г, 4,56 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. ТСХ показала отсутствие исходного вещества над большим пятном. Добавляли дополнительно 5 мл ТГФ. Данный раствор Промежуточного соединения-76 использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 51. трет-Бутил{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метокси}диметилсилан, Промежуточное соединение-77, и 4-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-78



Стадия 1. трет-Бутил{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метокси}диметилсилан.

В 20-мл сосуд для микроволнового нагревания помещали ((4-бромтиофен-2-ил)метокси)(трет-

бутил)диметилсилан (425 мг, 1,38 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (25,3 мг, 0,03 ммоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (16,1 мг, 0,06 ммоль). К смеси добавляли ТГФ (18,2 мл) и реакционный сосуд продували аргоном, а затем плотно закрывали крышкой. После смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, 0,5 М 3-хлорбензилцинк хлорида в растворе ТГФ (3,18 мл, 1,59 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь нагревали при 50°С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Органический слой фильтровали через слой целита и фильтрат промывали водой, затем добавляли насыщенного раствора хлорида натрия. Слой EtOAc фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 475 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,35-7,17 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 0,86 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. [4-(3-Хлорбензил)-2-тиенил]метанол.

В раствор трет-бутил{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метокси}диметилсилана (1,68 г, 4,76 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли TBAF гидрат (1,87 г, 7,14 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,82 г (72%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,14-7,06 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,82-6,77 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,79 (с, 2H).

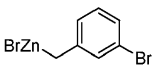
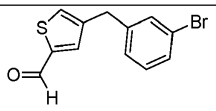
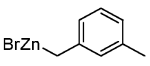
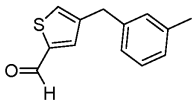
Стадия 3. 4-(3-Хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид.

В раствор [4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метанола (0,82 г, 3,4 ммоль) в ДХМ (30,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (1,53 г, 3,61 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,80 г (98%) указанного в заголовке соединения.

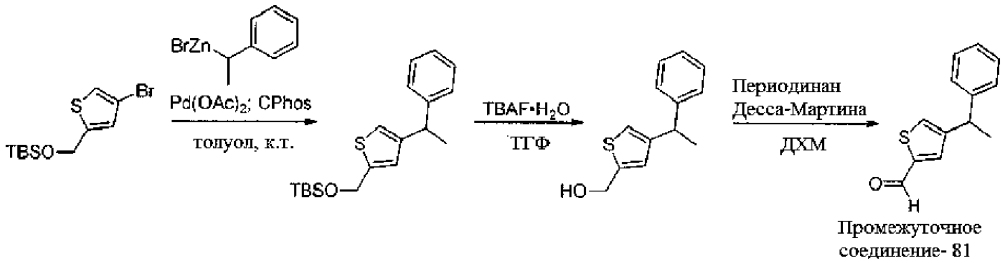
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,82 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 3H), 7,09 (дт, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, исходя из перечисленных исходных веществ. Следующие альтернативные условия могут быть использованы в описываемых стадиях реакции.

Стадия 1. $Pd(PPh_3)_4$, ТГФ при 70°C вместо $Pd_2(dba)_3$ с три-трет-бутилфосфоний тетрафторборатом, ТГФ при 50°C.

Стадия 1 цинк Реагент	Стадия 1 Условие	Продукт/Промежуточное соединение№.	Характеристики
	$Pd(PPh_3)_4$ ТГФ; 70°C	 Промежуточное соединение-79	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,86 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,41 - 7,37 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,20 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H). ЖХМС (FA): *m/z* = 282,9 (M+1).
	$Pd(PPh_3)_4$ ТГФ; 70°C	 Промежуточное соединение-80	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,21 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,03 - 6,97 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,33 (с, 3H). ЖХМС (FA): *m/z* = 217,1 (M+1).

Пример 52. рац-4-(1-Фенилэтил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-81



Промежуточное соединение- 81

Стадия 1. рац-трет-Бутил(диметил){[4-(1-фенилэтил)-2-тиенил]метокси}силан.

((4-Бромтиофен-2-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилан (135 мг, 0,439 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (7,1 мг, 0,032 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис-(N,N-диметиламино)бифенил (21,2 мг, 48,6 ммоль) добавляли во флакон для реакции при микроволновом нагреве. Флакон продували аргоном и добавляли толуол (1,00 мл). К темно-красному раствору при комнатной температуре добавляли 0,5 М альфа-метилбензилцинк бромид в ТГФ (1,32 мл, 0,66 ммоль) по каплям в течение 30 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 0,5 М HCl и разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, филь-

тровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (2% изократическая смесь EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (выход = 134 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,32-7,26 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 3H), 6,86-6,84 (м, 1H), 6,69-6,66 (м, 1H), 4,78 (д, J=0,9 Гц, 2H), 4,08 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 1,60 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 2. рац-[4-(1-Фенилэтил)-2-тиенил]метанол.

трет-Бутил(диметил){[4-(1-фенилэтил)-2-тиенил]метокси}силан (134 мг, 0,4 0 ммоль), ТГФ (4,0 мл) и TBAF гидрат (225 мг, 0,81 ммоль) объединяли в 100 мл круглодонной колбе и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в смеси изомеров гексана, изократическая смесь в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход = 90 мг).

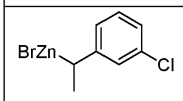
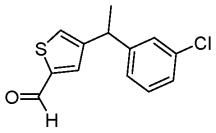
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34-7,26 (м, 2H), 7,24-7,14 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,09 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 1,61 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. рац-4-(1-Фенилэтил)тиофен-2-карбальдегид.

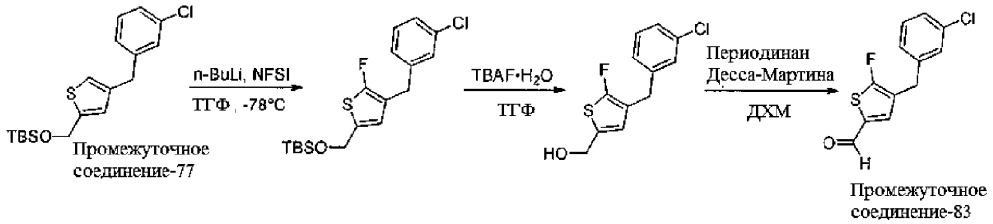
К раствору [4-(1-фенилэтил)-2-тиенил]метанола (132 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (385 мг, 0,91 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход =98 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,83 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,25-7,16 (м, 3H), 4,17 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 1,66 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 1, реагент, содержащий цинк	Продукт/Промежуточное соединение №.	Характеристики
 Пром.соедин	 Промежуточное соединение-82	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,40 (м, 1H), 7,29 - 7,19 (м, 2H), 7,19 - 7,16 (м, 1H), 7,10 - 7,05 (м, 1H), 4,15 (кв., *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 53. 4-(3-Хлорбензил)-5-фтортиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-83



Стадия 1. трет-Бутил{[4-(3-хлорбензил)-5-фтор-2-тиенил]метокси}диметилсилан.

трет-Бутил{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метокси}диметилсилан (промежуточное соединение-77, 380 мг, 1,08 ммоль) в 100 мл 2-горлой круглодонной колбе растворяли в ТГФ (20,0 мл) в атмосфере аргона и раствор охлаждали при -78°C. К раствору добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (0,65 мл, 1,62 ммоль) и светло-оранжевый раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. К раствору добавляли по каплям раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (509 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали гексаном (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хромато-

графией на колонке ISCO (0,5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 283 мг (67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,33 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,68 (д, J=2,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. [4-(3-Хлорбензил)-5-фтор-2-тиенил]метанол.

К трет-бутил{[4-(3-хлорбензил)-5-фтор-2-тиенил]метокси}диметилсилану (283 мг, 0,76 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль) добавляли раствор TBAF гидрата (320 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением воды (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (FA, 45-80% CH_3CN в воде, УФ: 232). Фракции продукта объединяли и упаривали in vacuo для удаления органического растворителя. В остаточный водный слой добавляли 20 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и затем смесь экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 185 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

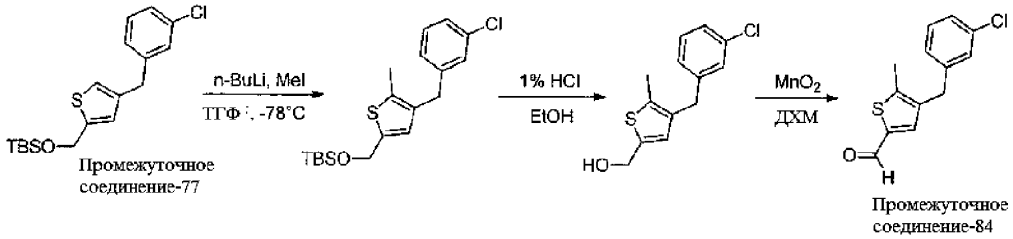
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37-7,30 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,46 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 3,80 (с, 2H).

Стадия 3. 4-(3-Хлорбензил)-5-фтортиофен-2-карбальдегид.

К раствору [4-(3-хлорбензил)-5-фтор-2-тиенил]метанола (180 мг, 0,70 ммоль) в ДХМ (10,0 мл, 156 ммоль) добавляли периодинан Десс-Мартина (446 мг, 1,05 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (5-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 125 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,76 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H).

Пример 54. 4-(3-Хлорбензил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-84



Стадия 1. трет-Бутил{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-тиенил]метокси}диметилсилан.

Промежуточное соединение-77 (0,67 г, 1,90 ммоль) растворяли в ТГФ (10,0 мл) и затем охлаждали при -78°C. 2,50 М n-BuLi в гексане (6,08 мл, 15,2 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца к раствору при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли метил йодид (1,18 мл, 19,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды при -78°C и смесь нагревали при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Органические слои объединяли и упаривали in vacuo с получением 574 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,12-7,08 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 2. [4-(3-Хлорбензил)-5-метил-2-тиенил]метанол.

трет-Бутил{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-тиенил]метокси}диметилсилан (0,62 г, 1,69 ммоль) растворяли в 20 мл 1% HCl в EtOH растворе и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор выливали в 30 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ раствора и смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и смесь очищали хроматографией на колонке ISCO (0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 332,5 мг (78%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,26-7,17 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (дд, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

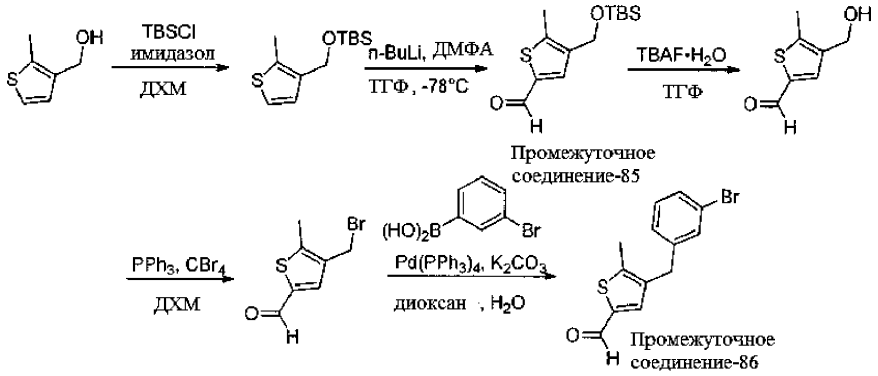
Стадия 3. 4-(3-Хлорбензил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

К раствору [4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-тиенил]метанола (324,2 мг, 1,28 ммоль) в ДХМ (40,0 мл) добавляли MnO_2 (1,67 г, 19,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 289,2 мг (90%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,76 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,11-7,00

(м, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,48 (с, 3H).

Пример 55. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-85, и 4-(3-бромбензил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-86



Стадия 1. трет-Бутил(диметил)[(2-метил-3-тиенил)метокси]силан.

К раствору (2-метил-3-тиенил)метанола (2,6 г, 20,0 ммоль) в ДХМ (64,2 мл) добавляли 1H-имидазол (2,07 г, 30,4 ммоль), затем добавляли TBSCl (3,21 г, 21,3 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и затем смесь экстрагировали EtOAc (1×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 4,44 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,00 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 0, 92 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 2. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

трет-Бутил(диметил)[(2-метил-3-тиенил)метокси]силан (1,0 г, 4,10 ммоль) отвешивали в 250 мл 2-горлую круглодонную колбу и реакционный сосуд продували аргоном. Содержимое растворяли в ТГФ (20,0 мл) и раствор охлаждали при -78°C. К данному раствору добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (1,73 мл, 4,33 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем ДМФА (0,48 мл, 6,19 ммоль) добавляли по каплям к смеси при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 888 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,79 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,55 (с, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 3. 4-(Гидроксиметил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

К раствору 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид (850,0 мг, 3,143 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли TBAF моногидрат (966 мг, 3,46 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 395 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХМС (FA): m/z = 156,9 (M+H).

Стадия 4. 4-(Бромметил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

4-(Гидроксиметил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид (316 мг, 2,02 ммоль) в ДХМ (31,6 мл) добавляли PPh_3 (689,8 мг, 2,63 ммоль), затем добавляли CBr_4 (805 мг, 2,43 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 365 мг (82%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,79 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,54 (с, 3H).

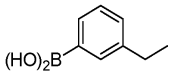
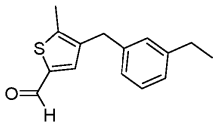
Стадия 5. 4-(3-Бромбензил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

В пробирку для реакции при микроволновом нагреве помещали 4-(бромметил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид (95,0 мг, 0,43 ммоль), 3-бромфенилборную кислоту (87,1 мг, 0,43 ммоль), K_2CO_3 (0,18 г, 1,30 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (25,0 мг, 0,02 ммоль). Содержимое растворяли в 1,4-диоксане (2,0 мл), затем добавляли воду (0,5 мл) и флакон герметизировали с крышкой в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и переносили в делительную воронку с EtOAc и водой. Смесь экстрагировали EtOAc (×3) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией

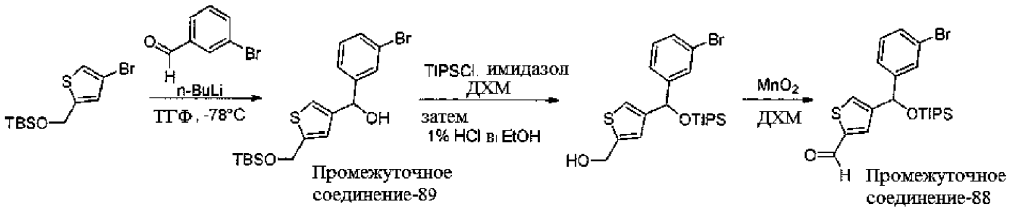
на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 92 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (FA): m/z = 296,9 (M+H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 5, борная кислота	Название соединения/Промежуточное соединение №.	Характеристики
	 Промежуточное соединение-87	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,73 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,22 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,01 - 6,92 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,62 (кв., *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,22 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС (FA): *m/z* = 245,1 (M+1).

Пример 56. рац-4-{(3-Бромфенил)[(триизопропилсилил)окси]метил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-88



Стадия 1. рац-(3-Бромфенил)[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]метанол, Промежуточное соединение-89.

2,50 M n-BuLi в гексане (5,99 мл, 15,0 ммоль) растворяли в ТГФ (75,0 мл) при -78°C, затем ((4-бромтиофен-2-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилан (3,83 г, 12,5 ммоль) добавляли к раствору при -78°C и смесь перемешивали в течение 2 мин. 3-Бромбензальдегид (2,42 г, 13,1 ммоль) добавляли к раствору при -78°C и реакцию перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Раствор выливали в 100 мл 5 г уксусной кислоты в водном растворе и реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×70 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 4,05 г (79%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,47 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,3, 1H), 7,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04-6,98 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 0,83 (с, 9H), 0,01 (с, 6H).

Стадия 2. рац-(4-{(3-Бромфенил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-тиенил)метанол.

рац-(3-Бромфенил)[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]метанол (1,32 г, 3,19 ммоль) и 1H-имидазол (3,26 г, 47,9 ммоль) растворяли в ДХМ (20,0 мл), затем TIPSCl (6,16 г, 31,9 ммоль) добавляли к раствору при комнатной температуре. Растворитель удаляли выпариванием. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды и смесь экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-8% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) получая дисилилированное промежуточное соединение. Смесь растворяли в 30 мл 1% HCl в растворе EtOH и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,50 г (34%) указанного в заголовке соединения.

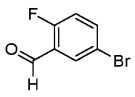
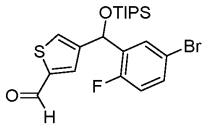
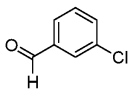
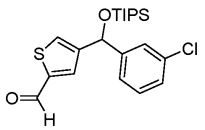
ЖХМС (FA): m/z = 455,0 (M+1).

Стадия 3. рац-4-{(3-Бромфенил)[(триизопропилсилил)окси]метил}тиофен-2-карбальдегид.

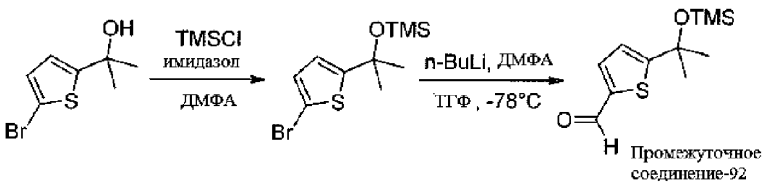
рац-(4-{(3-Бромфенил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-тиенил)метанол (0,50 г, 1,10 ммоль) растворяли в ДХМ (30,0 мл), затем MnO_2 (1,43 г, 16,5 ммоль) добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 201,3 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 1,19-0,95 (м, 21H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогичным способом тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 1 альдегид	Название соединения/№.	Характеристики
	 Промежуточное соединение-90	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,72 - 7,68 (м, 2H), 7,34 (ддд, *J* = 8,6, 4,6, 2,6 Гц, 1H), 6,94 - 6,87 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 1,22 - 1,07 (м, 3H), 1,04 - 0,95 (м, 18H),1H ЯМР
	 Промежуточное соединение-91	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,82 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,65 (кв., *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 2H), 7,23 (ддт, *J* = 6,6, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 1,16 - 1,05 (м, 3H), 1,04 - 0,96 (м, 18H),1H ЯМР

Пример 57. 5-{2-[(Триметилсилил)окси]пропан-2-ил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-92



Стадия 1. {[2-(5-Бром-2-тиенил)пропан-2-ил]окси}(триметил)силан.

К раствору 2-(5-бром-2-тиенил)пропан-2-ола (821 мг, 3,71 ммоль) в ДМФА (14,0 мл) добавляли 1H-имидазол (758 мг, 11,1 ммоль) и TMSCl (0,71 мл, 5,57 ммоль) при к.т. и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 835 мг (77%) указанного в заголовке соединения.

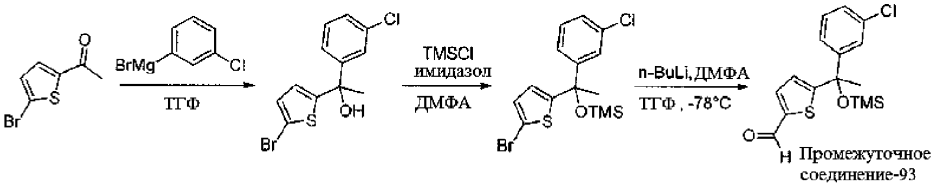
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,84 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,8 Гц, 1H), 1,61 (с, 6H), 0,11 (с, 9H).

Стадия 2. 5-{2-[(Триметилсилил)окси]пропан-2-ил}тиофен-2-карбальдегид.

В круглодонную колбу, охлажденную при -78°C, добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (1,25 мл, 3,13 ммоль). К раствору n-BuLi быстро добавляли по каплям раствор {[2-(5-бром-2-тиенил)пропан-2-ил]окси}(триметил)силана (835 мг, 2,85 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин при -78°C. К смеси быстро добавляли по каплям раствор ДМФА (0,33 мл, 4,27 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 494 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,84 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=3,9 Гц, 1H), 1,66 (с, 6H), 0,14 (с, 9H).

Пример 58. рац-5-{1-(3-Хлорфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-93



Стадия 1. рац-1-(5-Бром-2-тиенил)-1-(3-хлорфенил)этанол.

В круглодонную колбу добавляли 2-бром-5-ацетилтиофен (1,00 г, 4,88 ммоль) растворенный в ТГФ (10,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C и 0,5 M раствор 3-хлорфенилмагний бромида в ТГФ (19,5 мл, 9,75 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин. Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч, нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,20 г (78%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,51-7,48 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,28-7,26 (м, 2H), 6,88 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,65 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 1H), 1,96 (с, 3H).

Стадия 2. рац-[1-(5-Бром-2-тиенил)-1-(3-хлорфенил)этокси](триметил)силан.

К раствору рац-1-(5-бром-2-тиенил)-1-(3-хлорфенил)этанола (590 мг, 1,86 ммоль) в ДМФА (7,0 мл) добавляли 1H-имидазол (379 мг, 5,57 ммоль) и TMSCl (0,35 мл, 2,79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 523 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

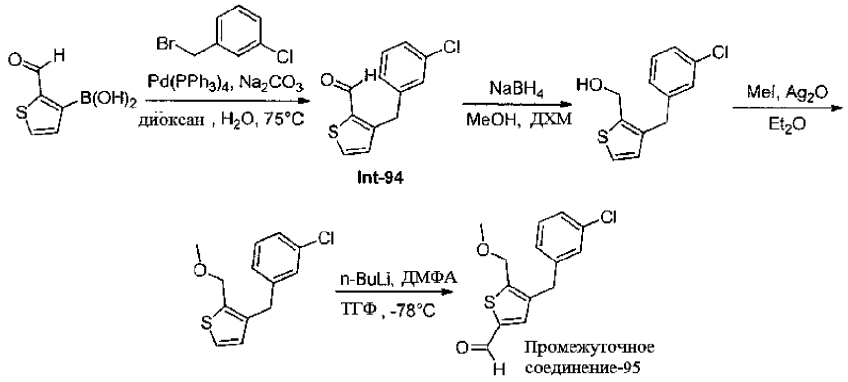
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,44-7,41 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,23-7,20 (м, 2H), 6,84 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,58 (д, J=3,8 Гц, 1H), 1,95 (с, 3H), 0,08 (с, 9H).

Стадия 3. рац-5-{1-(3-Хлорфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}тиофен-2-карбальдегид.

В круглодонную колбу, охлажденную при -78°C, 2,50 M добавляли n-BuLi в гексане (0,59 мл, 1,48 ммоль). К раствору n-BuLi быстро добавляли по каплям раствор рац-[1-(5-бром-2-тиенил)-1-(3-хлорфенил)этокси](триметил)силана (523 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (4,00 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин при -78°C. К смеси быстро добавляли по каплям раствор ДМФА (0,16 мл, 2,01 ммоль) в ТГФ (1,00 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 362 мг (80%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,83 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,87 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,03 (с, 3H), 0,08 (с, 9H).

Пример 59. 3-(3-Хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-94, и 4-(3-хлорбензил)-5-(метоксиметил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-95



Стадия 1. 3-(3-Хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид.

В дегазированный раствор 2-формил-3-тиофенборной кислоты (3,05 г, 19,5 ммоль), 1-(бромметил)-3-хлорбензола (2,82 мл, 21,5 ммоль) и Na_2CO_3 (6,21 г, 58,6 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воды (15 мл, 830 ммоль) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2,26 г, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 75°C в течение 15 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 3,86 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,18 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,43-7,20 (м, 4H), 7,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H).

ЖХМС (FA): m/z = 237,3 (M+1).

Стадия 2. [3-(3-Хлорбензил)-2-тиенил]метанол.

В 0°C перемешиваемый раствор 3-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбальдегида (3,54 г, 15,0 ммоль) в MeOH (50 мл) и ДХМ (50 мл, 800 ммоль) добавляли $NaBH_4$ (84 8 мг, 22,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 ч, затем гасили водой и упаривали для удаления растворителя. Остаточный водный слой экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 3,34 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37-7,11 (м, 5H), 6,82 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,42 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,62 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H).

Стадия 3. [3-(3-Хлорбензил)-2-тиенил]метилметиловый эфир 3-(3-хлорбензил)-2-(метоксиметил)-тиофен.

К раствору [3-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метанола (979 мг, 4,10 ммоль) в Et_2O (26 мл) добавляли MeI (10,2 мл, 164 ммоль) и Ag_2O (2,38 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 450 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,24-7,16 (м, 4H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,82-6,78 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

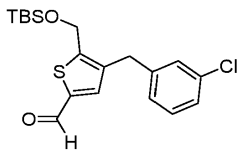
Стадия 4. 4-(3-Хлорбензил)-5-(метоксиметил)тиофен-2-карбальдегид.

В -78°C охлажденный раствор [3-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метилметилового эфира 3-(3-хлорбензил)-2-(метоксиметил)тиофена (541 мг, 2,14 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли 2,50 М раствор n-BuLi в гексане (1,71 мл, 4,28 ммоль) по каплям с помощью шприца. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли ДМФА (1,66 мл, 21,4 ммоль) по каплям с помощью шприца. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение дополнительных 30 мин и затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 305 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

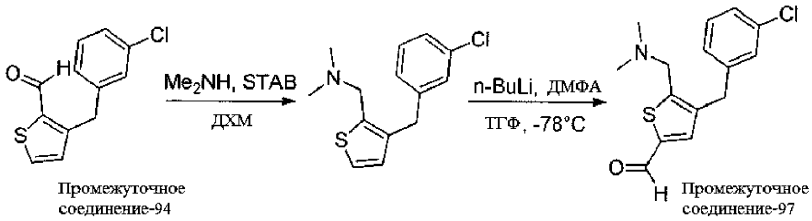
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,82 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,35-7,20 (м, 3H), 7,17 (с, 1H), 7,06 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,45 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 281,4 (M+1).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 3, реагенты реакции	Название соединения/№	Характеристики
TBSCl, имидазол ДМФА	 Промежуточное соединение-96	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,78 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,38 - 7,25 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,08 (с, 6H), ^{1}H ЯМР

Пример 60. 4-(3-Хлорбензил)-5-[(диметиламино)метил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-97



Стадия 1. 1-[3-(3-Хлорбензил)-2-тиенил]-N,N-диметилметанамин.

К раствору Промежуточное соединение-94 (415 мг, 1,75 ммоль) в MeOH (12,3 мл) добавляли 2,0 М раствор Me_2NH в MeOH (1,75 мл, 3,51 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (743 мг, 3,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч и затем упаривали для удаления растворителя. Остаток разбавляли в воде и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 357 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37-7,28 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,16 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 2 66,3 (M+1).

Стадия 2. 4-(3-Хлорбензил)-5-[(диметиламино)метил]тиофен-2-карбальдегид.

В -78°C охлажденный раствор 1-[3-(3-хлорбензил)-2-тиенил]-N,N-диметилметанамина (357 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (12,6 мл) добавляли по каплям с помощью шприца 2,50 М раствор n-BuLi в гексане (1,07 мл, 2,69 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 20 мин, затем добавляли по каплям с помощью шприца раствор DMF (0,21 мл, 2,69 ммоль) в ТГФ (3 мл). После 30 мин реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-5% MeOH в ДХМ с получением 270 мг (69%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (FA): m/z = 295,9 (M+1).

Пример 61. 4-Бензилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-98



Стадия 1. 4-Бензилтиофен-2-карбальдегид.

В дегазированный раствор 2-формил-4-тиофенборной кислоты (509 мг, 3,26 ммоль), бензилбромида (558 мг, 3,26 ммоль) и Na_2CO_3 (692 мг, 6,53 ммоль) в 1,4-диоксане (24,4 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (377 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Mg_2SO_4, фильтровали и упаривали in

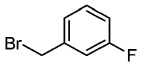
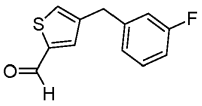
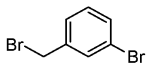
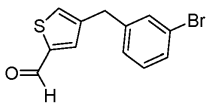
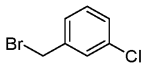
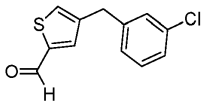
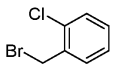
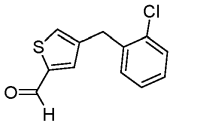
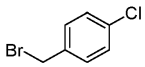
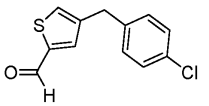
vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 377 мг (57%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

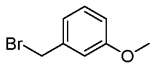
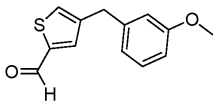
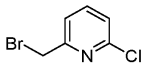
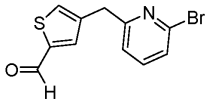
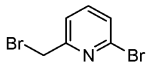
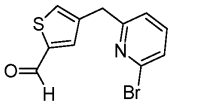
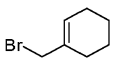
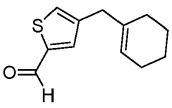
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=6,1 Гц, 2H), 7,38-7,18 (м, 5H), 4,00 (с, 2H).

ЖХМС (FA): m/z = 203,0 (M+1).

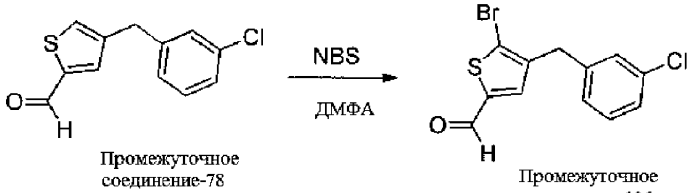
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Могут быть использованы следующие альтернативные условия в описанных стадиях реакции.

Условие A: $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, диоксан, вода, 80°C, B: $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, диоксан, вода, 80°C, C: $PdCl_2$(dppf), Cs_2CO_3, диоксан, вода, 60°C, D: $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3, диоксан, вода, 75°C, E: $PdCl_2$(dppf), Cs_2CO_3, ТГФ, вода, 70°C.

Алкилбромид	Условие реакции	Название соединения/№	Характеристики
	A	 Промежуточное соединение-99	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,84 (м, 2H), 7,35 (тд, J = 8,1, 6,3 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (м, 2H), 7,04
			(тд, J = 8,6, 8,2, 2,5 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H),^{1}H ЯМР
	A	 Промежуточное соединение-79	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,86 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (м, 3H), 7,20 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H),^{1}H ЯМР
	A	 Промежуточное соединение-78	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 4,01 (с, 2H),^{1}H ЯМР
	A	 Промежуточное соединение-100	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,78 (м, 2H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,26 (м, 2H), 4,10 (с, 2H),^{1}H ЯМР
	A	 Промежуточное соединение-101	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,42 – 7,33 (м, 2H), 7,32 – 7,25 (м, 2H), 3,99 (с,

			2H), ^{1}H ЯМР
	B	 Промежуточное соединение-102	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,84 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26 – 7,21 (м, 1H), 6,83 – 6,75 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,79 (с, 3H). ЖХМС (FA): *m/z* = 233,1 (M+1).
	C	 Промежуточное соединение-103	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,87 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,60 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,22 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), ^{1}H ЯМР
	D	 Промежуточное соединение-104	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,87 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), ^{1}H ЯМР
	E	 Промежуточное соединение-105	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,87 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,51 – 5,46 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 2,08 – 1,97 (м, 2H), 1,92 – 1,82 (м, 2H), 1,68 – 1,49 (м, 4H). ЖХМС (FA): *m/z* = 207,1 (M+1).

Пример 62. 5-Бром-4-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-106



Промежуточное соединение-78

Промежуточное соединение-106

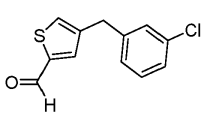
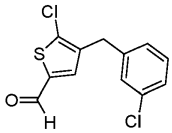
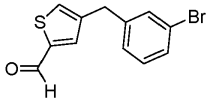
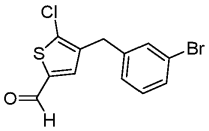
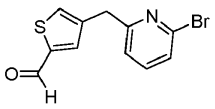
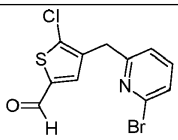
Стадия 1. 5-Бром-4-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид.

Промежуточное соединение-78 (637 мг, 2,69 ммоль) и NBS (718 мг, 4,04 ммоль) добавляли в ДМФА (27 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч и затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным LiCl, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя 0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 289 мг (34%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

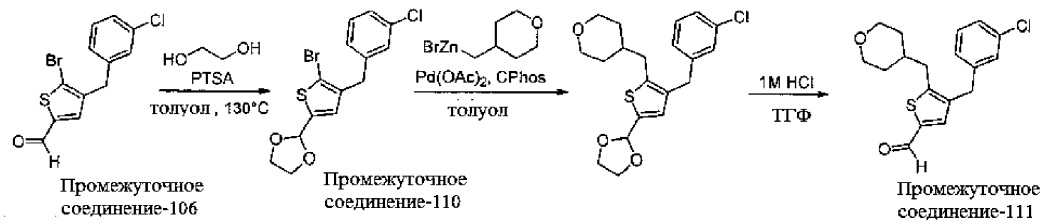
ЖХМС (FA): m/z = 317,0 (M+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Могут быть использованы следующие альтернативные условия в описанных стадиях реакции.

Стадия 1. NCS вместо NBS галогенирования.

Исходные вещества	Стадия 1 реагент	Название соединения/№	Характеристики
 Промежуточное соединение-78	NCS	 Промежуточное соединение-107	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,78 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,40 - 7,29 (м, 3H), 7,24 - 7,19 (м, 1H), 4,00 (с, 2H),^{1}H ЯМР
 Промежуточное соединение-79	NCS	 Промежуточное соединение-108	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,71 (с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 3H), 7,20 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H). ЖХМС (FA): m/z = 317,1 (M+1).
 Промежуточное соединение-103	NCS	 Промежуточное соединение-109	ЖХМС (FA): m/z = 318,1 (M+1).

Пример 63. 2-[5-Бром-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]-1,3-диоксолан, Промежуточное соединение-110, и 4-(3-хлорбензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-111



Стадия 1. 2-[5-Бром-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]-1,3-диоксолан.

В 1-л круглодонную колбу под атмосферой азота помещали Промежуточное соединение-106 (1,70 г, 5,39 ммоль), толуол (20 мл), 1,2-этандиол (1,50 мл, 2 6,9 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту моногидрат (51,2 мг, 0,27 ммоль). Прикрепляли насадку Дина-Старка и конденсатор и кипятили в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и гасили водой. Раствор экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,8 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,23-7,15 (м, 3H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,11-4,03 (м, 2H), 4,01-3,93 (м, 2H), 3,85 (с, 2H).

Стадия 2. 4-{[3-(3-Хлорбензил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]метил}тетрагидро-2H-пиран.

В 100-мл 2-горлую круглодонную колбу помещали порошок цинка (548 мг, 8,38 ммоль) и реакционный сосуд продували аргоном. В колбу добавляли DMA (6 мл) и к суспензии добавляли йод (36 мг, 0,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали, пока красный цвет йода не исчез. К смеси добавляли 4-бромметилтетрагидропиран (1 г, 6 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться в течение 12 ч при 70°C. После охлаждения до к.т. серый раствор пропускали через фильтр Acrodisc R и данный 1,0 M раствор использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

В 20-мл сосуд для микроволнового нагревания помещали 2-[5-бром-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]-1,3-диоксолан (500 мг, 1 ммоль)), $Pd(OAc)_2$ (15,6 мг, 0,07 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис-(N,N-диметиламино)бифенил (60,7 мг, 0,14 ммоль). К смеси добавляли толуол (4,26 мл), затем добавляли 1,0 M [(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]цинк(II) бромида в растворе DMA (2,78 мл, 2,78 ммоль) по каплям в течение 30 мин. После добавления раствор приобретал глубокий красный цвет и реакционный сосуд продували аргоном, а затем плотно закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 0,5 M HCl и разбавляли водой и EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 186 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

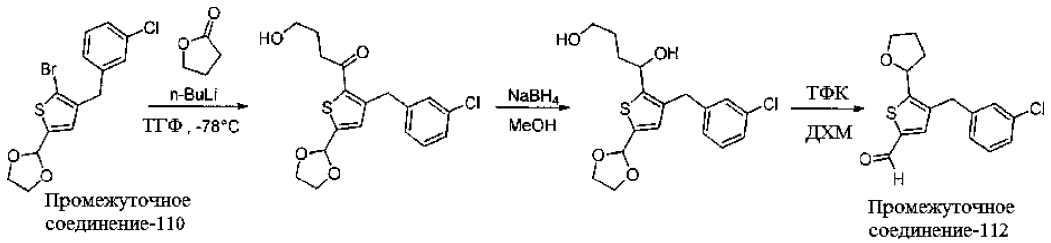
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,20-7,16 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,99 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,15-4,09 (м, 2H), 4,01-3,96 (м, 2H), 3,92 (дд, J=12,0, 5,0 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,29 (т, 2H), 2,66 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,65-1,58 (м, 2H), 1,56 (с, 1H), 1,30-1,23 (м, 2H).

Стадия 3. 4-(3-Хлорбензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору 4-{[3-(3-хлорбензил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]метил}тетрагидро-2H-пирана (170 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли 1,0 M HCl в воде (1,21 мл) при комнатной температуре. После 2 ч реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, упаривали in vacuo и очищали хроматографией на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 128 мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,81 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,07 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=11,4, 3,7 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,37 (т, J=11,1 Гц, 2H), 2,80 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,10 (с, 1H), 1,67 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,37 (дд, J=12,5, 4,1 Гц, 2H).

Пример 64. рац-4-(3-Хлорбензил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-112



Промежуточное соединение-110

Промежуточное соединение-112

Стадия 1. 1-[3-(3-Хлорбензил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]-4-гидроксибутан-1-он.

В перемешиваемый раствор промежуточное соединение-110 (120 мг, 0,33 ммоль) в сухом Et_2O (3 мл) 1,6 M n-BuLi в гексане (0,25 мл, 0,40 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Раствор γ-бутиролактон (40 мг, 0,5 ммоль) в Et_2O (0,5 мл) медленно добавляли и перемешивали в течение 15 мин при -78°C. Раствор нагревали до к.т. и перемешивали 1 ч. Раствор гасили насыщенным раствором NH_4Cl водн. (5 мл) раствором и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 75 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,32 (с, 1H), 7,25-7,23 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,18-4,15 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,77 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,06 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,04 (кв., J=6,5 Гц, 2H).

Стадия 2. рац-1-[3-(3-Хлорбензил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]бутан-1,4-диол.

К раствору 1-[3-(3-хлорбензил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]-4-гидроксибутан-1-она (50 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (6,19 мг, 0,16 ммоль) до 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 40 мг (80%) указанного в заголовке соединения.

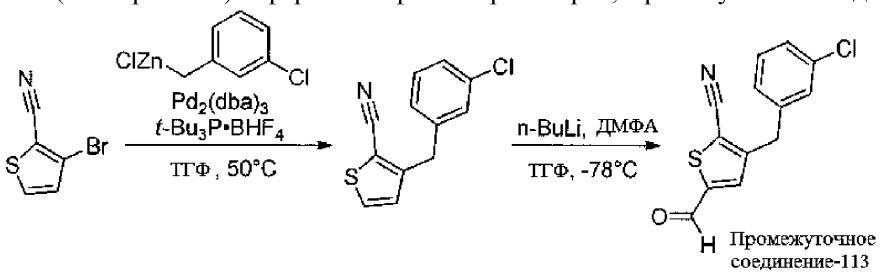
ЖХМС (FA): m/z = 369,5 (M+1).

Стадия 3. рац-4-(3-Хлорбензил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

рац-1-[3-(3-Хлорбензил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]бутан-1,4-диол (815 мг, 2,21 ммоль) растворяли в ДХМ (5,1 мл), затем ТФУ (18 мл, 230 ммоль) добавляли к раствору при перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и гасили водой и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-35% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 681 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,89 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,15 (дд, J=6,4, 2,0 Гц, 1H), 5,31 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 4,06-4,00 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,28-2,09 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H).

Пример 65. 3-(3-Хлорбензил)-5-формилтиофен-2-карбонитрил, Промежуточное соединение-113



Стадия 1. 3-(3-Хлорбензил)тиофен-2-карбонитрил.

К раствору 3-бромтиофен-2-карбонитрила (419 мг, 2,23 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (41 мг, 0,05 ммоль), три-т-бутилфосфоний тетрафторборат (25 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 225 мг (43%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

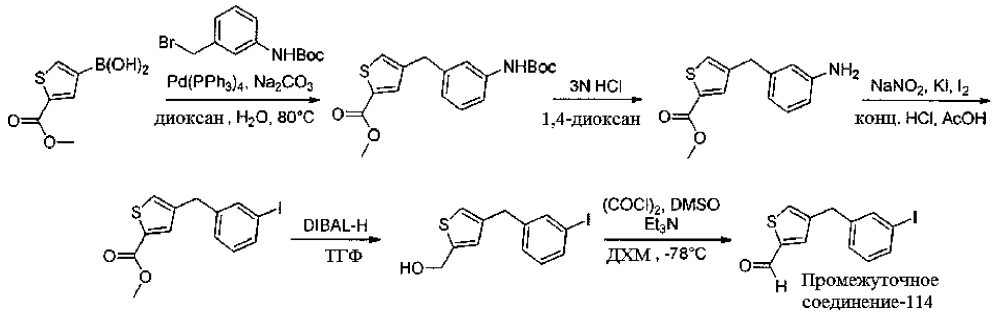
^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,83-7,73 (м, 1H), 7,38-7,13 (м, 4H), 7,12-7,02 (м, 1H), 4,15 (с, 2H).

Стадия 2. 3-(3-Хлорбензил)-5-формилтиофен-2-карбонитрил.

В -78°C охлажденный раствор 3-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбонитрила (150 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (6,04 мл) добавляли 2,50 М раствор n-BuLi в гексане (0,39 мл, 0,96 ммоль) по каплям, с помощью шприца. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин, затем добавляли раствор ДМФА (0,10 мл, 1,28 ммоль) в ТГФ (2 мл), по каплям, с помощью шприца. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 1 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 84 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 10,76 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,29-8,13 (м, 3H), 8,07 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H).

Пример 66. 4-(3-Йодбензил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-114



Стадия 1. Метил 4-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил}тиофен-2-карбоксилат.

В 250-мл круглодонную колбу помещали 5-(метоксикарбонил)тиофен-3-борную кислоту (1,9 г, 10 ммоль), трет-бутил[3-(бромметил)фенил]карбамат (3,00 г, 10,5 ммоль), Na_2CO_3 (3,33 г, 31,4 ммоль), 1,4-диоксан (89,2 мл) и воду (22,8 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. К смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,21 г, 1,05 ммоль) и реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь нагревали до 85°C в масляной бане в течение 18 ч. Смесь упаривали in vacuo для удаления диоксана, затем добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали три раза EtOAc и затем объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 2,25 г, (62%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,61-7,56 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,17-7,15 (м, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,92-3,91 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 2. Метил 4-(3-аминобензил)тиофен-2-карбоксилат.

В 100-мл круглодонную колбу помещали метил 4-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бензил}-тиофен-2-карбоксилат (3,28 г, 9,44 ммоль) и EtOAc (20 мл) и раствор охлаждали в ледяной бане. К раствору добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NaHCO_3$ и затем смесь экстрагировали три раза EtOAc, промывали объединенные органические порции насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, 2,20 г, (94%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,65-7,56 (м, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,62-6,57 (м, 1H), 6,57-6,53 (м, 1H), 6,51-6,47 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 5H), 3,62 (с, 2H).

Стадия 3. Метил 4-(3-йодбензил)тиофен-2-карбоксилат.

В 50-мл круглодонную колбу помещали метил 4-(3-аминобензил)тиофен-2-карбоксилат (2,20 г, 8,90 ммоль), уксусную кислоту (4,4 мл) и 12 M HCl в воде (1,8 мл). К полученной смеси добавляли по каплям раствор нитрита натрия (0,65 г, 9,4 ммоль) в воде (3,1 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C, и смесь перемешивали в течение 20 мин с охлаждением. К смеси добавляли по каплям раствор KI (1,77 г, 10,6 ммоль) и I_2 (1,32 г, 5,21 ммоль) в воде (1,8 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь переносили в делительную воронку и добавляли 10% раствор бисульфита натрия. Смесь экстрагировали три раза EtOAc и объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 1,35 г (42%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,59-7,53 (м, 3H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,07-7,01 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

Стадия 4. [4-(3-Йодбензил)-2-тиенил]метанол.

В 500-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали метил 4-(3-йодбензил)тиофен-2-карбоксилат (1,35 г, 3,77 ммоль) и ТГФ (87 мл). Раствор охлаждали до -65°C и затем 1,0 M DIBAL-H в толуоле (15 мл) добавляли по каплям к раствору, поддерживая внутреннюю температуру ниже -60°C. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при -60°C, затем перемешивали в течение 3 ч при -40°C. Реакционную смесь гасили добавлением 10% раствора сегнетовой соли и смесь экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 1,24 г (94%).

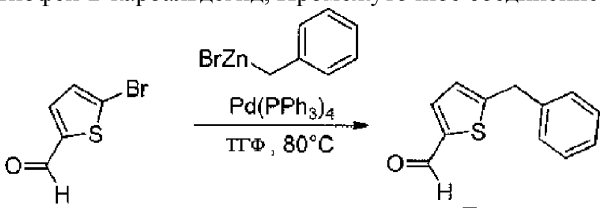
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,58-7,52 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,90-6,86 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 4,80-4,70 (м, 2H), 3,85 (с, 2H).

Стадия 5. 4-(3-Йодбензил)тиофен-2-карбальдегид.

В 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ДХМ (9,4 мл) и оксалилхлорид (0,35 мл, 4,13 ммоль) и раствор охлаждали до -60°C. К раствору добавляли диметилсульфоксид (0,64 мл, 9,01 ммоль) по каплям и смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли раствор [4-(3-йодбензил)-2-тиенил]метанол (1,24 г, 3,76 ммоль) в ДХМ (4,8 мл) медленным потоком и полученную смесь перемешивали 10 мин при охлаждении. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (2,62 мл, 18,8 ммоль) при -60°C и смесь медленно нагревали до к.т. Полученную смесь выливали в насыщенный $NaHCO_3$ и экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного вещества, 1,22 г (99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,94-9,78 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 3,94 (с, 2H).

Пример 67. 5-Бензилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-115



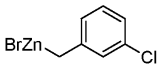
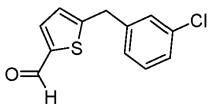
Промежуточное соединение-115

Стадия 1. 5-Бензилтиофен-2-карбальдегид.

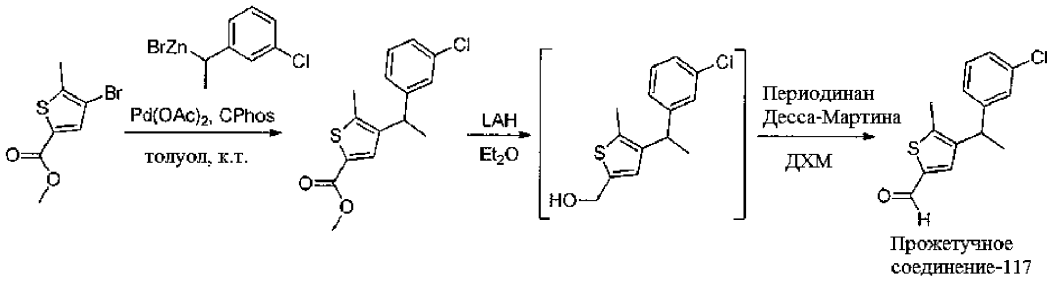
5-Бром-2-тиофенкарбоксальдегид (500 мг, 2,62 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (75,6 мг, 0,07 ммоль) взвешивали в микроволновой пробирке и в пробирку добавляли ТГФ (5 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин в атмосфере аргона. К смеси добавляли 0,50 М бензилцинкбромида в ТГФ (7,85 мл, 3,93 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и упаривали in vacuo. К остатку добавляли EtOAc (100 мл) и органический слой промывали 1н. HCl (50 мл), затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и затем насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 319 мг (54%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

ЖХМС (AA): m/z = 203,4 (M+H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 1, цинксодержащий реагент	Название соединения/№	Характеристики
	 Промежуточное соединение-116	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,82 (с, 1H), 7,88 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,40 (кв., J = 1,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дт, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H). ЖХМС (FA): m/z = 237,4 (M+H)

Пример 68. 4-[1-(3-Хлорфенил)этил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-117



Стадия 1. рац-Метил 4-[1-(3-хлорфенил)этил]-5-метилтиофен-2-карбоксилат.

Метил 4-бром-5-метилтиофен-2-карбоксилат (400 мг, 2,0 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (14,6 мг, 0,07 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис-(N,N-диметиламино)бифенил (56,7 мг, 0,13 ммоль) добавляли во флакон для реакции при микроволновом нагреве. Флакон продували аргоном и добавляли толуол (4,2 мл). К темно-красному раствору при 0°C добавляли по каплям 0,50 М бром[1-(3-хлорфенил)этил]цинк в ТГФ (4,0 мл, 2,00 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили 1 М HCl и разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 442 мг).

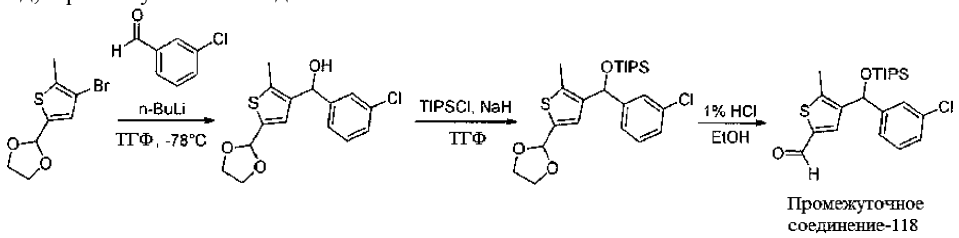
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,63 (с, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,09 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 295,2 (M+H).

Стадия 2. рац-4-[1-(3-Хлорфенил)этил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

1,0 М алюмогидрид лития в ТГФ (1,46 мл, 1,46 ммоль) добавляли к охлажденному раствору на ледяной бане метил 4-[1-(3-хлорфенил)этил]-5-метилтиофен-2-карбоксилата (0,43 г, 1,40 ммоль) в Et_2O (8,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили водой (~1 мл) до 0°C. Na_2SO_4 декагидрат (~1 г) добавляли вместе с 20 мл EtOAc и смесь оставляли нагреваться до к.т. Смесь перемешивали в течение 2 ч, фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат упаривали с получением 0,37 г (95%) спиртсодержащего продукта. Данное соединение растворяли в ДХМ (20 мл) и затем добавляли к раствору периодинан Десс-Мартина (0,71 г, 1,70 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали и неочищенное вещество очищали ISCO хроматографией, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 227 мг).

Пример 69. рац-4-{(3-Хлорфенил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-118



Стадия 1. рац-(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол.

В 100-мл 2-горлую круглодонную колбу помещали ТГФ (60 мл), затем колбу продували аргоном и охлаждали при -78°C. В ТГФ 2,50 М n-BuLi в гексане (5,40 мл, 13,5 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. 2-(4-Бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан (2,69 г, 10,8 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. 3-Хлорбензальдегид (1,23 мл, 10,8 ммоль) одновременно добавляли к раствору при -78°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 2,3 г (68%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,14-7,06 (м, 4H), 6,79 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,00-3,91 (м, 3H), 3,88-3,77 (м, 2H), 2,32 (с, 4H).

Стадия 2. рац-{(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метокси}(триизопропил)-силан.

рац-(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол (927 мг, 2,98 ммоль) растворяли в ТГФ (30,6 мл), затем 60% NaH в минеральном масле (329 мг, 13,7 ммоль) добавляли к раствору.

Раствор перемешивали при 40°C в течение 30 мин. TIPSCl (1,45 мл, 6,86 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выливали в 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl. Раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-25% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,39 г (100%) указанного в заголовке соединения.

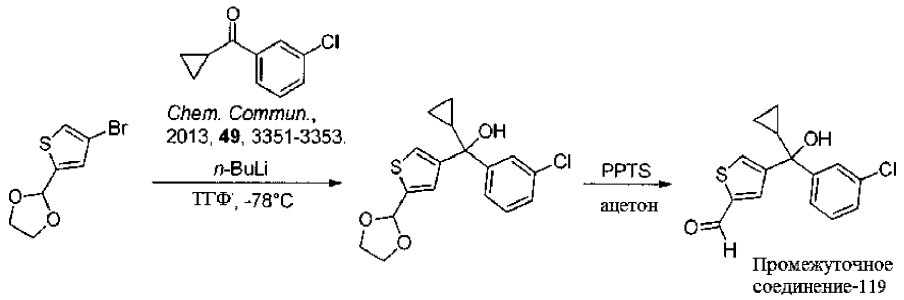
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,17-7,02 (м, 4H), 6,96 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,00-3,94 (м, 2H), 3,90-3,85 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,00-0,93 (м, 21H).

Стадия 3. рац-4-{(3-Хлорфенил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

рац-{(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метокси}(триизопропил)силан (1,6 г, 3,4 ммоль) растворяли в 1% HCl в EtOH (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (28-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,4 г (97%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,67 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,21-7,03 (м, 4H), 5,75 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,06-0,92 (м, 21H).

Пример 70. рац-4-[(3-Хлорфенил)(циклопропил)гидроксиметил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-119



Стадия 1. рац-(3-Хлорфенил)(циклопропил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол.

В 2-горлую 250-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (100 мл). К раствору добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (9,2 мл, 23 ммоль) при -78°C, затем добавляли раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (4,15 г, 17,7 ммоль) в ТГФ (10 мл). После 5 мин раствор 3-хлорфенилциклопропил кетона (3,35 г, 18,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к смеси одной порцией и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и полученную смесь нагревали до к.т. Смесь экстрагировали EtOAc (×3) и объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали ISCO колоночной хроматографии с элюированием, используя градиент гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного твердого вещества, 3,72 г (63%).

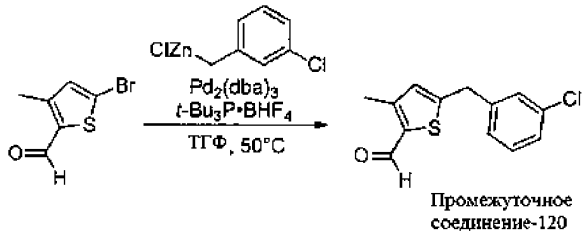
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48-7,46 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,19-3,94 (м, 4H), 1,85 (с, 1H), 1,63-1,54 (м, 1H), 0,69-0,61 (м, 1H), 0,55-0,45 (м, 3H).

Стадия 2. рац-4-[(3-Хлорфенил)(циклопропил)гидроксиметил]тиофен-2-карбальдегид.

В 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали рац-(3-хлорфенил)(циклопропил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол (250 мг, 0,74 ммоль), ацетон (5,45 мл) и воду (1,34 мл). К смеси добавляли PPTS (373 мг, 1,48 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 195 мг (90%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,86-9,81 (м, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,35-7,24 (м, 3H), 2,04 (с, 1H), 1,65-1,54 (м, 1H), 0,73-0,44 (м, 4H).

Пример 71. 5-(3-Хлорбензил)-3-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-120

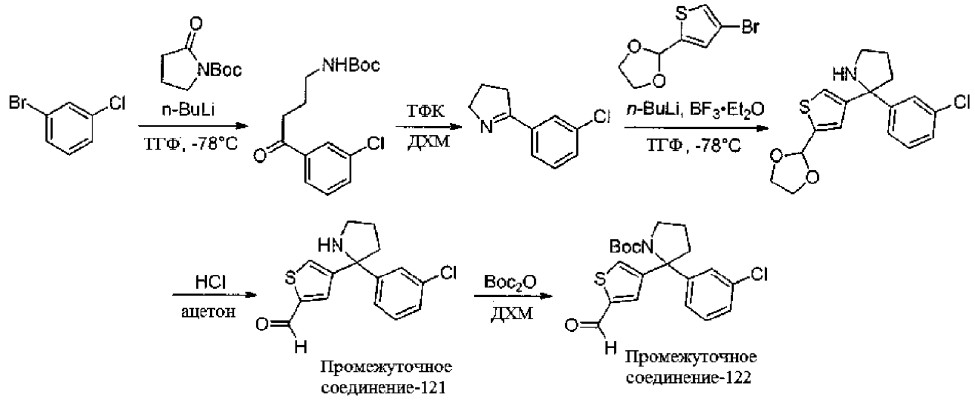


Стадия 1. 5-(3-Хлорбензил)-3-метилтиофен-2-карбальдегид.

В 20-мл сосуд для микроволнового нагревания помещали 5-бром-3-метилтиофен-2-карбальдегид (680 мг, 3,32 ммоль), Pd_2dba_3 (60,8 мг, 66,3 мкмоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (38,5 мг, 0,13 ммоль). К смеси добавляли ТГФ (4,0 мл) и реакционный сосуд продували аргоном, а затем плотно закрывали крышкой. После смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, 0,5 М 3-хлорбензилцинк хлорид в растворе ТГФ (8,62 мл, 4,31 ммоль) добавляли к смеси и затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой (50 мл), затем добавляли насыщенного раствором хлорида натрия. После сушки над Na_2SO_4, смесь фильтровали через стеклянный фильтр и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 184 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,96 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,25 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=4,5 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Пример 72. рац-4-[2-(3-Хлорфенил)пирролидин-2-ил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-121, и рац-трет-бутил 2-(3-хлорфенил)-2-(5-формил-3-тиенил)пирролидин-1-карбоксилат, Промежуточное соединение-122



Стадия 1. трет-Бутил [4-(3-хлорфенил)-4-оксобутил]карбамат.

В 500 мл 2-горлую круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (192,0 мл) и охлаждали при -78°C. К раствору добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане (30,6 мл, 76,6 ммоль), затем добавляли раствора 3-хлорбромбензола (11,3 г, 58,9 ммоль) в ТГФ (10 мл). К смеси сразу же добавляли раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидина (12,0 г, 64,8 ммоль) в ТГФ (10 мл). После 15 мин реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и полученную смесь нагревали до к.т. Смесь экстрагировали EtOAc (×3) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, 15,54 г (89%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,94-7,90 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,26-3,17 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,43-1,41 (м, 9H).

Стадия 2. 5-(3-Хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррол.

В 500-мл круглодонную колбу помещали трет-бутил [4-(3-хлорфенил)-4-оксобутил]карбамат (15,6 г, 52,3 ммоль) и ДХМ (26 мл). К раствору добавляли ТФК (48,3 мл, 627,4 ммоль). После 1 ч реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным раствором хлорида натрия; сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя гексаном/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 4,93 г (53%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,87-7,81 (м, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H).

Стадия 3. рац-2-(3-Хлорфенил)-2-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]пирролидин.

К раствору 5-(3-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррола (5,90 г, 32,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли эфир бортрифтордиэтиловый комплекс (4,5 мл, 36,1 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. В отдельный реакционный сосуд помещали ТГФ (300 мл), охлаждали до -78°C, добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (22,3 мл, 55,8 ммоль), затем добавляли раствора 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (10,8 г, 46,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли через канюлю предварительно полученный раствор при -78°C и смесь оставляли перемешиваться при -40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого пенообразного масла, 7,09 г (64%).

ЖХМС (FA): m/z = 336,1 (M+H).

Стадия 4. рац-4-[2-(3-Хлорфенил)пирролидин-2-ил]тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-2-(3-хлорфенил)-2-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]пирролидина (7,09 г, 21,1 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли раствор 12 M HCl в воде (2 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре 6 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические порции сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла, 4,15 г (67%).

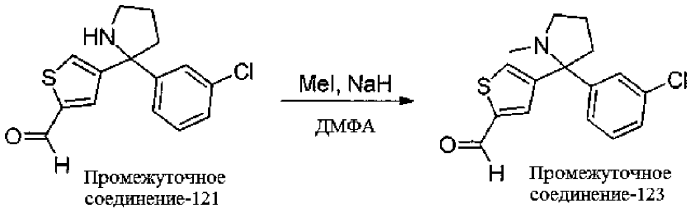
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,81 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 3,18-3,01 (м, 2H), 2,50-2,27 (м, 2H), 2,01-1,80 (м, 3H).

Стадия 5. рац-трет-Бутил 2-(3-хлорфенил)-2-(5-формил-3-тиенил)пирролидин-1-карбоксилат.

В 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали рац-4-[2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]тиофен-2-карбальдегид (4,15 г, 14,2 ммоль), ДХМ (69,6 млт), N,N-диметиламинопиридин (0,08 мг, 0,7 ммоль) и Boc_2O (4,66 г, 21,3 ммоль). После 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены, 2,83 г (51%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,93-9,85 (м, 1H), 7,83-7,68 (м, 1H), 7,68-7,50 (м, 1H), 7,36-7,11 (м, 4H), 3,92-3,80 (м, 2H), 2,77-2,45 (м, 2H), 2,03-1,79 (м, 2H), 1,55-1,27 (м, 9H).

Пример 73. рац-4-[2-(3-Хлорфенил)-1-метилпирролидин-2-ил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-123



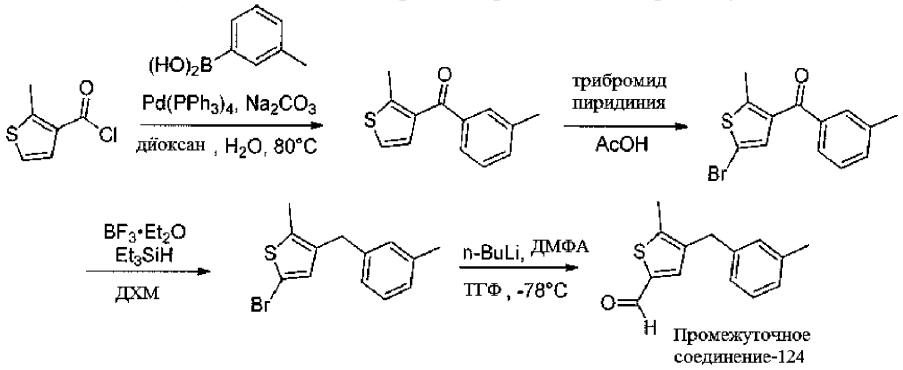
Промежуточное соединение-121 — Промежуточное соединение-123

Стадия 1. рац-4-[2-(3-Хлорфенил)-1-метилпирролидин-2-ил]тиофен-2-карбальдегид.

В высушенную в печи 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ДМФА (10 мл) и 60% NaH в минеральном масле (228 мг, 5,69 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли раствор промежуточное соединение-121 (664 мг, 2,28 ммоль) в ДМФА (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли MeI (0,43 мл, 6,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали на лед и к смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (×3) и объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде светлого масла, 133 мг (20%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,88-9,80 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,63-2,45 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H).

Пример 74. 5-Метил-4-(3-метилбензил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-124



Стадия 1. (3-Метилфенил)(2-метил-3-тиенил)метанон.

В пробирку для микроволнового нагрева помещали м-толилборную кислоту (231 мг, 1,70 ммоль), Cs_2CO_3 (830 мг, 2,55 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (58,9 мг, 0,05 ммоль). Это содержимое суспендировали с толуолом (5 мл), затем добавляли 2-метилтиофен-3-карбонил хлорида (300 мг, 1,87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд продували аргоном и затем закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 100°C на масляной бане в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и переносили в делительную воронку. Смесь разбавляли EtOAc (70 мл) и органический слой промывали водой (50 мл), затем добавляли насыщенного раствором хлорида натрия. EtOAc слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (3% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 220 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,61 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,13 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Стадия 2. (5-Бром-2-метил-3-тиенил)(3-метилфенил)метанон.

К раствору (3-метилфенил)(2-метил-3-тиенил)метанона (410 мг, 1,90 ммоль) в уксусной кислоте (2,0 мл) добавляли трибромид пиридиния (1,52 г, 4,74 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), затем добавляли раствора $Na_2S_2O_3$, а затем насыщенного раствора хлорида натрия. EtOAc слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 529 мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого липкого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,58 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадия 3. 5-Бром-2-метил-3-(3-метилбензил)тиофен.

В 100-мл круглодонной колбе растворяли (5-бром-2-метил-3-тиенил)(3-метилфенил)метанон (520 мг, 1,60 ммоль) в CH_3CN (5,0 мл) и ДХМ (5,0 мл) в атмосфере аргона и смесь охлаждали до 0°C. К данному раствору добавляли триэтилсилан (0,76 мл, 4,76 ммоль), затем добавляли эфирата трифторида бора (0,60 мл, 4,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч от 0°C до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили медленным добавлением K_2CO_3 водного раствора (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (100% гексан в качестве элюента) с получением 447 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

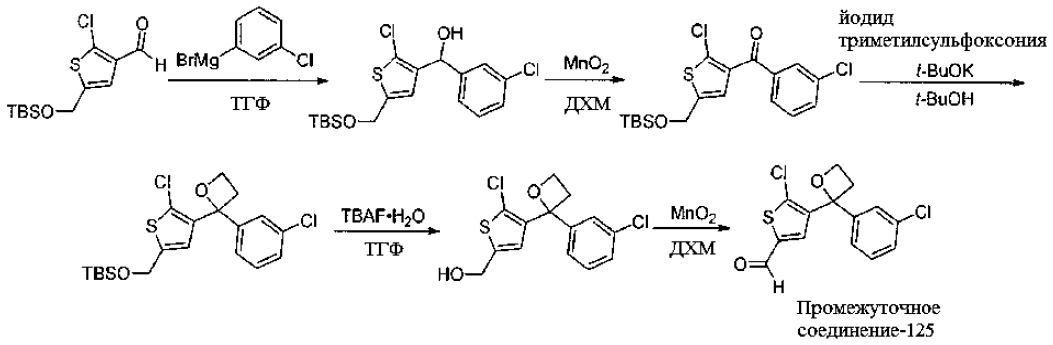
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,17 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,33 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).

Стадия 4. 5-Метил-4-(3-метилбензил)тиофен-2-карбальдегид.

5-Бром-2-метил-3-(3-метилбензил)тиофен (235 мг, 0,75 ммоль) отвешивали в 100-мл 2-горлую круглодонную колбу и реакционный сосуд продували аргоном. Содержимое растворяли в ТГФ (12,0 мл) и раствор охлаждали при -78°C. К раствору добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (0,69 мл, 1,71 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли ДМФА (0,13 мл, 1,67 ммоль) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 151 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,73 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Пример 75. рац-5-Хлор-4-[2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-125



Стадия 1. рац-[5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил](3-хлорфенил)-метанол.

К раствору 5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлортиофен-3-карбальдегида (1,00 г, 3,44 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) и раствор охлаждали до 0°C. К раствору по каплям добавляли 0,50 М 3-хлорфенилмагний бромид в ТГФ (8,25 мл, 4,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,35 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43 (с, 1H), 7,26 (д, J=4,1 Гц, 3H), 6,66 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,71 (д, J=0,9 Гц, 2H), 2,57-1,90 (уш.с, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 2. [5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил](3-хлорфенил)метанон.

К раствору рац-[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил](3-хлорфенил)-метанола (1,35 г, 3,35 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) добавляли MnO_2 (2,91 г, 33,5 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 742 мг (55%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,79 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,80 (д, J=1,0 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Стадия 3. рац-трет-Бутил({5-хлор-4-[2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}метокси)-диметилсилан.

В 20 мл в пробирку для реакции при микроволновом нагреве помещали йодид триметилсульфоксоний (576 мг, 2,62) и t-BuOK (294 мг, 2,62 ммоль) и затем реакционную пробирку продували аргоном, а затем закрывали крышкой. В реакционный сосуд добавляли t-BuOH (3,0 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. К белой суспензии добавляли раствор [5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил](3-хлорфенил)метанона (300 мг, 0,75 ммоль) в t-BuOH (4,5 мл, 47,0 ммоль) при 50°C и полученную смесь перемешивали в течение 4 4 ч. Реакцию гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (2% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 195 мг (61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,50 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,35 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (дт, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,69-4,63 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,14-3,03 (м, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (д, J=1,8 Гц, 6H).

Стадия 4. рац-{5-Хлор-4-[2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}метанол.

К раствору рац-трет-бутил({5-хлор-4-[2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}метокси)-диметилсилана (290 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор TBAF моногидрат (283 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 207 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

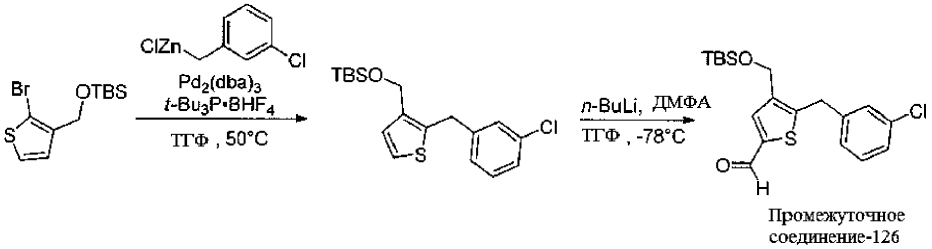
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,54 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,76-4,65 (м, 4H), 3,53 (дт, J=11,3, 7,8 Гц, 1H), 3,12 (дт, J=11,3, 7,4 Гц, 1H), 1,86 (т, J=6,0 Гц, 1H).

Стадия 5. рац-5-Хлор-4-[2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-{5-хлор-4-[2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}метанола (205 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли MnO_2 (565 мг, 6,50 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 188 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,76 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 3H), 4,70 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,44 (дт, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 3,20 (дт, J=11,4, 7,6 Гц, 1H).

Пример 76. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-126



Промежуточное соединение-126

Стадия 1. трет-Бутил{[2-(3-хлорбензил)-3-тиенил]метокси}диметилсилан.

В 20-мл пробирку для реакции при микроволновом нагреве помещали [(2-бром-3-тиенил)метокси](трет-бутил)диметилсилан (1,63 г, 5,30 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (194 мг, 0,21 ммоль) и три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (123 мг, 0,42 ммоль). После добавления ТГФ (11,2 мл) реакционный сосуд продували аргоном, а затем герметизировали крышкой. После смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, к смеси добавляли 0,5 М 3-хлорбензилцинк хлорида в ТГФ (12,2 мл, 6,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над Na_2SO_4, смесь фильтровали через стеклянный фильтр и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,4 г (76%) указанного в заголовке соединения.

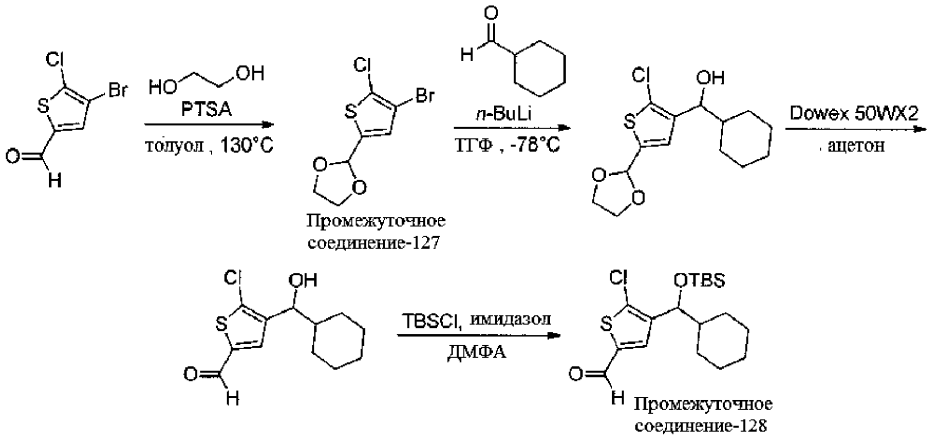
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,17-7,10 (м, 3H), 7,04 (м, 2H), 6,94 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 2. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-(3-хлорбензил)тиофен-2-карбальдегид.

В раствор трет-бутил{[2-(3-хлорбензил)-3-тиенил]метокси}диметилсилана (1,40 г, 3,97 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли по каплям 2,5 М n-BuLi в гексане (2,1 мл, 5,16 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 3 мин. К смеси добавляли ДМФА (0,49 мл, 6,34 ммоль) при -78°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин, затем нагревали до к.т. в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,75 г (50%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,86 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 7,16 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,16 (с, 6H).

Пример 77. 2-(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан, Промежуточное соединение-127, и рац-4-[{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(циклогексил)метил]-5-хлортиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-128



Стадия 1. 2-(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан.

К раствору 4-бром-5-хлортиофен-2-карбальдегида (4,1 г, 18 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли 1,2-этандиол (5,07 мл, 90,9 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновую кислоту (0,17 г, 0,91 ммоль) и затем смесь кипятили с прибором Дина-Старка в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали гексаном (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (выход = 4,75 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,07-3,99 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 2H).

Стадия 2. рац-[2-Хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](циклогексил)метанол.

2-(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан (1,09 г, 4,04 ммоль) помещали в 50-мл 2-горлую круглодонную колбу в атмосфере аргона. Добавляли ТГФ (6,50 мл) и реакцию охлаждали при -78°C. По каплям добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (1,80 мл, 4,50 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Одновременно помещали трихлорид церия (1,00 г, 4,06 ммоль) в двугорлую круглодонную колбу в атмосфере аргона. ТГФ (10,0 мл) добавляли и суспензию охлаждали при -78°C. Литированное производное 2-(4-бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолана быстро добавляли по каплям к полученному выше раствору и раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. К раствору по каплям добавляли циклогексан карбоксальдегид (0,60 мл, 4,80 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Образовавшуюся эмульсию фильтровали через слой целита. Слои фильтрата разделяли и органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением оранжевого масла (выход = 622 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 303,1 (M+1).

Стадия 3. рац-5-Хлор-4-[циклогексил(гидрокси)метил]тиофен-2-карбальдегид.

Dowex 50WX2-200 (H) (1 г) добавляли к раствору рац-[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](циклогексил)метанол (0,62 г, 2,04 ммоль) в ацетоне (40 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердой смолы и фильтрат упаривали. Неочищенное вещество очищали на силикагелевой колонке ISCO (100% смесь изомеров гексана, затем 20% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход = 338 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 259,1 (M+1).

Стадия 4. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(циклогексил)метил]-5-хлортиофен-2-карбальдегид.

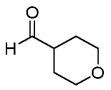
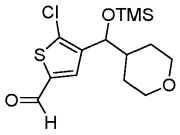
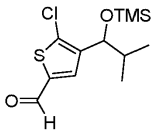
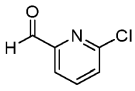
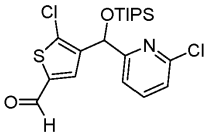
рац-5-Хлор-4-[циклогексил(гидрокси)метил]тиофен-2-карбальдегид (338 мг, 1,31 ммоль), 1H-имидазол (267 мг, 3,92 ммоль), N,N-диметиламинопиридин (16,0 мг, 0,13 ммоль) и ДМФА (10,0 мл) объединяли в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до 0°C. TBSCl (225 мг, 1,49 ммоль) добавляли и реакцию нагревали до к.т. После 5 ч 1H-имидазол (88,9 мг, 1,31 ммоль) и TBSCl (98,4 мг, 0,65 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным раствором LiCl (×3), насыщенным раствором хлорида натрия (×1), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vac-

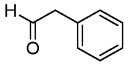
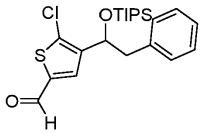
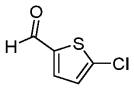
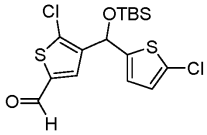
uo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением бесцветного масла (выход = 386 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,78 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,50 (д, J=7,1 Гц, 1H), 1,98-1,57 (м, 4H), 1,44-0,88 (м, 7H), 0,86 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), -0,18 (с, 3H).

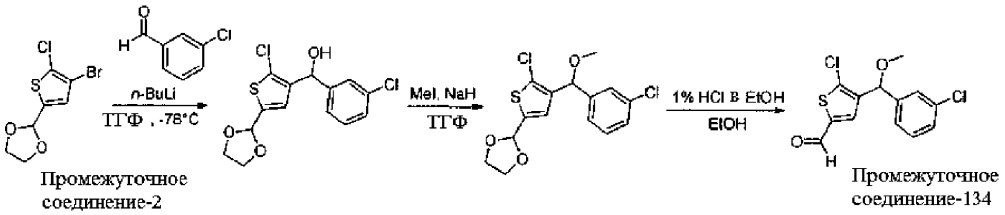
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Могут быть использованы следующие альтернативные условия в описанных стадиях реакции.

Стадия 4. Условие A: TMSCl/имидазол/ДХМ, B: TIPSCl/NaH/ТГФ, C: TBSCl/имидазол/ДМФА.

Стадия 2 альдегид	Стадия 4 Условие	Название соединения/№	Характеристики
	A	 Промежуточное соединение-129	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,78 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,51 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,01 (дд, *J* = 11,5, 4,1 Гц, 1H), 3,94 (дд, *J* = 11,5, 3,4 Гц, 1H), 3,40 – 3,23 (м, 2H), 1,79 (dtq, *J* = 15,3, 7,5, 3,7 Гц, 2H), 1,49 – 1,33 (м, 2H), 1,25 – 1,16 (м, 1H), 0,03 (с, 9H),^{1}H ЯМР
	A	 Промежуточное соединение-130	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,78 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,46 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 1,88 (д.кв., *J* = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 0,96 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,81 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,02 (с, 9H),^{1}H ЯМР
	B	 Промежуточное соединение-131	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,73 (с, 1H), 7,71 – 7,65 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,22 – 7,17 (м, 1H), 6,03 (с, 1H),

			1,20 - 1,08 (м, 3H), 1,02 - 0,96 (м, 18H), ^{1}H ЯМР
	B	 Промежуточное соединение-132	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,62 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,15 - 7,07 (м, 3H), 6,94 - 6,87 (м, 2H), 5,07 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 2,99 (дд, *J* = 13,2, 5,5 Гц, 1H), 2,89 (дд, *J* = 13,2, 6,8 Гц, 1H), 1,00 - 0,81 (м, 21H), ^{1}H ЯМР
	C	 Промежуточное соединение-133	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,75 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,71 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,57 (дд, *J* = 3,8, 1,1 Гц, 1H), 6,01 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,11 - 0,00 (м, 6H), ^{1}H ЯМР

Пример 78. рац-5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)(метокси)метил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-134



Стадия 1. рац-2-Хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](3-хлорфенил)метанол.

В 100-мл 2-горлую круглодонную колбу помещали ТГФ (20 мл), затем колбу продували аргоном и охлаждали при -78°C. В ТГФ 2,50 М n-BuLi в гексане (1,86 мл, 4,64 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. По каплям добавляли Промежуточное соединение-2 (1,0 г, 3,7 ммоль) при -78°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. В то же время к раствору добавляли 3-хлорбензальдегид (422 мкл, 3,71 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 494 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,16-7,02 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,84-3,77 (м, 2H).

Стадия 2. рац-2-{5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}-1,3-диоксолан.

В 100-мл круглодонную колбу помещали рац-[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](3-хлорфенил)метанол (490 мг, 1,48 ммоль). К смеси ТГФ (14,5 мл) и 60% NaH в минеральном масле (213 мг, 4,44 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь продували аргоном, затем добавляли MeI (276 мкл, 4,44 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 2 ч. Раствор гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-35% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 404 мг (79%) указанного в заголовке соединения.

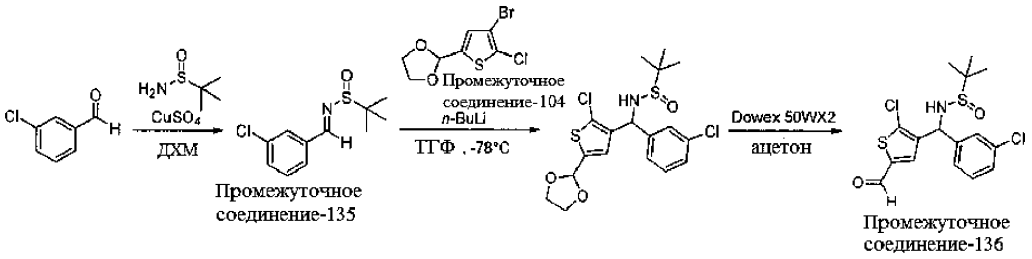
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,21-7,04 (м, 4H), 6,79 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 2H), 3,23 (с, 3H).

Стадия 3. рац-5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)(метокси)метил]тиофен-2-карбальдегид.

рац-2-{5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}-1,3-диоксолан (1,0 г, 2,9 ммоль) растворяли в 1% HCl (20 мл) в EtOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,8 г (90%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,61 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19-7,05 (м, 4H), 5,26 (с, 1H), 3,26 (с, 3H).

Пример 79. N-[(E)-(3-Хлорфенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид, Промежуточное соединение-135, и рац-N-[(2-хлор-5-формил-3-тиенил)(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, Промежуточное соединение-136



Стадия 1. N-[(E)-(3-Хлорфенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Сульфат меди(II) (2,9 г, 18,0 ммоль) и 3-хлорбензальдегид (1,3 г, 9,1 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-2-пропансульфинамида (1,0 г, 8,2 ммоль) в ДХМ (16 мл) при комнатной температуре. Полученную суспензию оставляли перемешиваться в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ. Фильтрат упаривали и неочищенную смесь очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 1,32 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,54 (с, 1H), 7,86 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 1,27 (с, 9H).

ЖХМС (FA): m/z = 244,3 (M+H).

Стадия 2. рац-N-{[2-Хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](3-хлорфенил)метил}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Раствор 2-(4-бром-5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолана (900 мг, 3,30 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C и 2,50 M n-BuLi в гексане (1,66 мл, 4,15 ммоль) добавляли по каплям. Сразу же к реакционной смеси быстро добавляли раствор N-[(E)-(3-хлорфенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,97 г, 3,97 ммоль) в ТГФ (4 мл). Полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 15 мин при той же температуре. После нагревания до ~0°C, реакцию гасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 1,2 г).

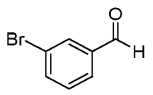
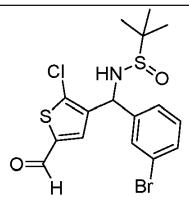
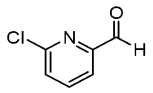
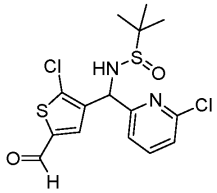
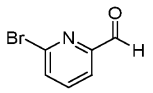
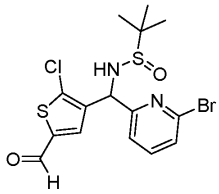
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41 (д, J=17,9 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 3H), 6,98 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,76 (дд, J=7,5, 2,6 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 2H), 3,69-3,61 (м, 1H), 1,33-1,22 (м, 9H).

Стадия 3. рац-N-[(2-Хлор-5-формил-3-тиенил)(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

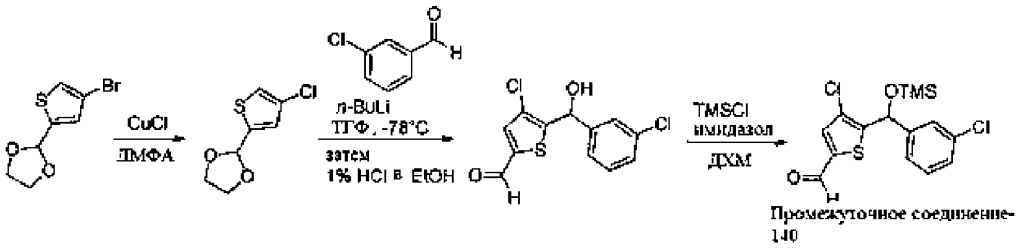
Ионнообменную смолу Dowex 50WX2-200 (H) (1 г) добавляли к раствору N-{[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](3-хлорфенил)метил}-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,90 г, 2,10 ммоль) в ацетоне (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердой смолы и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 750 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,75 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=16,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=12,8 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 3H), 5,78 (дд, J=15,0, 3,1 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходные вещества	Название соединения/№	Характеристики
	 Промежуточное соединение-137	ЖХМС (FA): m/z = 436,1 (M+H).
	 Промежуточное соединение-138	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,73 (с, 1H), 7,63 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 1,27 (с, 9H), ^{1}H ЯМР
	 Промежуточное соединение-139	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,74 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 1,27 (с, 9H), ^{1}H ЯМР

Пример 80. рац-4-Хлор-5-{(3-хлорфенил)[(триметилсилил)окси]метил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-140



Стадия 1. 2-(4-Хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан.

2-(4-Бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (2,81 г, 12,0 ммоль) растворяли в ДМФА (3,0 мл) в пробирке для микроволнового нагрева, а затем к раствору добавляли CuCl (1,66 г, 16,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180°C при перемешивании в течение 90 мин. Осадок фильтровали и остаточное твердое вещество промывали ДХМ. Фильтрат выливали в 50 мл воды и смесь экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,40 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,12 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 4,07-4,00 (м, 2H).

Стадия 2. рац-4-Хлор-5-[(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]тиофен-2-карбальдегид.

2,50 M n-BuLi в гексане (1,44 мл, 3,59 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца в ТГФ (40 мл) и затем охлаждали при -78°C. 2-(4-Хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан (489 мг, 2,57 ммоль) добавляли

к раствору при -78°C, затем в то же время к раствору добавляли 3-хлорбензальдегид (433 мг, 3,08 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Раствор выливали в 60 мл насыщенного раствора NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток растворяли в 30 мл 1% HCl в MeOH с 5 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 30 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 402 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

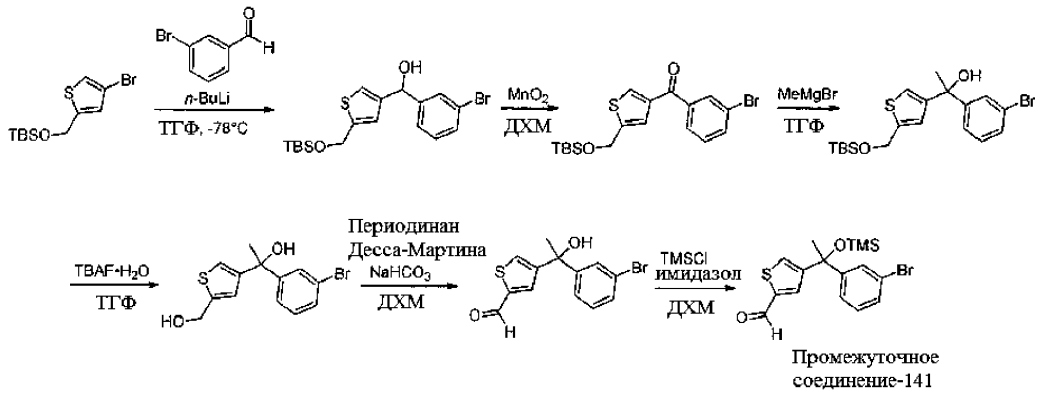
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,75 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,40-7,25 (м, 3H), 6,12 (с, 1H), 3,81-3,23 (уш. с, 1H).

Стадия 3. рац-4-Хлор-5-{(3-хлорфенил)[(триметилсилил)окси]метил}тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-4-хлор-5-[(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]тиофен-2-карбальдегида (0,42 г, 1,47 ммоль) в ДХМ (25,0 мл) добавляли TMSCl (0,24 мл, 1,91 ммоль), затем добавляли 1H-имидазол (0,20 г, 2,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) при комнатной температуре и смесь экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 296 мг (56%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,68 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), -0,01 (с, 9H).

Пример 81. рац-4-{1-(3-Бромфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-141



Стадия 1. рац-(3-Бромфенил)[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]метанол.

Магниевую стружку (370 мг, 15,2 ммоль) взвешивали в 100-мл круглодонную колбу и реакционный сосуд продували аргоном, затем добавляли ТГФ (8,0 мл). В отдельную круглодонную колбу помещали ((4-бромтиофен-2-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,17 г, 3,81 ммоль) и субстрат растворяли в ТГФ (8,0 мл). Аликвоту этого раствора (0,1 мл) добавляли в магниевую суспензию и смесь нагревали с помощью фена. Оставшуюся часть раствора добавляли по каплям к магниевой суспензии и смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. К полученному раствору реактива Гриньяра добавляли по каплям раствор 3-бромбензальдегида (704 мг, 3,81 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,28 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,56 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,78 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,18 (д, J=3,8 Гц, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия 2. (3-Бромфенил)[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]метанон.

К раствору рац-(3-бромфенил)[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]метанола (934 мг, 2,26 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли MnO_2 (1,96 г, 22,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 881 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,95 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 4,92-4,86 (м, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Стадия 3. рац-1-(3-Бромфенил)-1-[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]этанол.

В круглодонную колбу помещали 3-бромфенил)[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]метанон (125 мг, 0,30 ммоль) и содержимое растворяли в ТГФ (2,8 мл). Раствор охлаждали до 0°C и 3,0 М по каплям добавляли метилмагний бромид в Et_2O (0,20 мл, 0,61 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляли 3,0 М метилмагний бромид в Et_2O (1,5 мл, 4,58 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили реакцией с насыщенным раствором NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Дальнейшую очистку не проводили (100% предполагаемый выход).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,81-4,77 (м, 2H), 1,88 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 4. рац-1-(3-Бромфенил)-1-[5-(гидроксиметил)-3-тиенил]этанол.

К раствору рац-1-(3-бромфенил)-1-[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]этанола (0,92 г, 2,14 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли гидрат TBAF (1,20 г, 4,28 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 676 мг (100%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,62 (с, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,87-1,67 (уш. с, 2H).

Стадия 5. рац-4-[1-(3-Бромфенил)-1-гидроксиэтил]тиофен-2-карбальдегид.

В круглодонную колбу помещали рац-1-(3-бромфенил)-1-[5-(гидроксиметил)-3-тиенил]этанол (676 мг, 2,16 ммоль) и содержимое растворяли в ДХМ (20,0 мл). К раствору добавляли $NaHCO_3$ (544 мг, 6,48 ммоль), затем добавляли периодинан Десс-Мартина (1,10 г, 2,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением насыщенного $Na_2S_2O_3$, экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 396 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

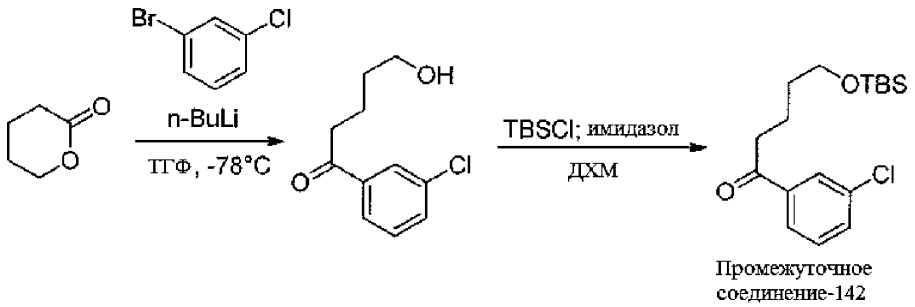
ЖХМС (FA): m/z = 313,1 (M+1).

Стадия 6. рац-4-{1-(3-Бромфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-4-[1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]тиофен-2-карбальдегида (396 мг, 1,27 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли 1H-имидазол (260 мг, 3,82 ммоль), затем добавляли TMSCl (0,24 мл, 1,91 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь затем перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 334 мг (68%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,82 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 1,94 (с, 3H), 0,03 (с, 9H).

Пример 82. 5-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(3-хлорфенил)пентан-1-он, Промежуточное соединение-142



Промежуточное соединение-142

Стадия 1. 1-(3-Хлорфенил)-5-гидроксипентан-1-он.

В 100-мл 2-горлую круглодонную колбу помещали 3-хлорбромбензол (3 мл, 20 ммоль), затем колбу продували аргоном. Содержимое растворяли в ТГФ (50 мл) и раствор охлаждали при -78°C. К раствору добавляли по каплям 2,50 М n-BuLi в гексане (12,3 мл, 30,7 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. К смеси добавляли по каплям раствор 5-валеролактона (2,37 мл,

25,5 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, с последующим перемешиванием при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 5,0 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

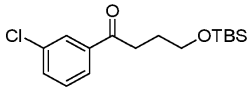
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,92 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 3,67 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,00 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H).

Стадия 2. 5-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(3-хлорфенил)пентан-1-он.

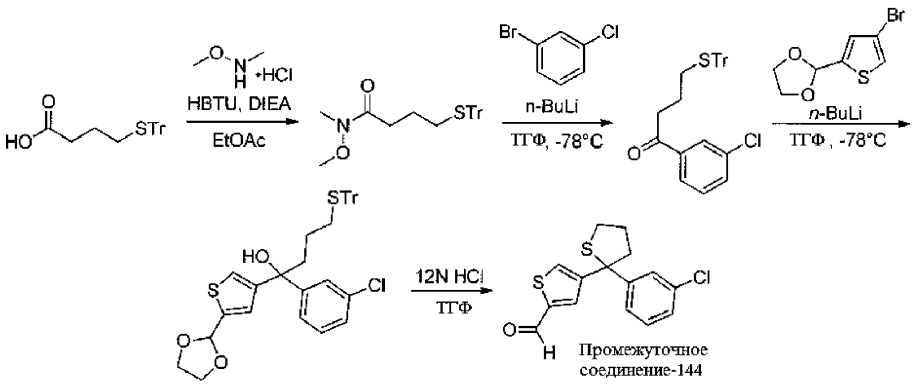
В 250-мл круглодонную колбу помещали 1-(3-хлорфенил)-5-гидроксипентан-1-он (5,0 г, 22 ммоль), затем колбу продували аргоном. Содержимое растворяли в ДХМ (100 мл), затем добавляли 1H-имидазол (2,45 г, 36,0 ммоль), затем добавляли TBSCl (4,70 г, 31,2 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 7,0 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,92 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,66 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,98 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходные вещества	Название соединения/№	Характеристики
	 Промежуточное соединение-143	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,93 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 1H), 7,39 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,70 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,03 (т,
		J = 7,2 Гц, 2H), 1,94 (п, *J* = 6,4 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H), ^{1}H ЯМР

Пример 83. рац-2-(3-Хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-битиофен-5'-карбальдегид, Промежуточное соединение-144



Стадия 1. N-Метокси-N-метил-4-(тритилсульфанил)бутанамид.

К раствору 4-(тритилсульфанил)бутановой кислоты (5,91 г, 16,3 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (2,06 г, 21,1 ммоль) в ДМФА (96,4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (11,4 мл, 65,2 ммоль) и O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (6,76 г, 17,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между 50 мл воды/50 мл насыщенного раствора хлорида натрия и 250 мл EtOAc. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×110 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упари-

вали с получением 7,43 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43 (д, J=7,5 Гц, 5H), 7,36-7,18 (м, 10H), 3,65 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,25 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,74 (п, J=7,2 Гц, 2H).

ЖХМС (FA): m/z = 428,1 (M+H+Na).

Стадия 2. 1-(3-Хлорфенил)-4-(тритилсульфанил)бутан-1-он.

К раствору N-метокси-N-метил-4-(тритилсульфанил)бутанамида (6,93 г, 13,9 ммоль) в ТГФ (36,2 мл) при 0°C под атмосферой аргона добавляли 0,5 М 3-хлорфенилмагний бромида в ТГФ (33,4 мл, 16,7 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем охлаждающую баню забирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-6% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 5,03 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,85 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 7H), 7,30-7,23 (м, 10H, пересекается с $CDCl_3$), 7,23-7,17 (м, 3H), 2,87 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,30 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,80 (п, J=7,0 Гц, 2H).

ЖХМС (FA): m/z = 479,1 (M+1+Na).

Стадия 3. рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-(тритилсульфанил)бутан-1-ол.

Высушенную в печи 500 мл 3-горлую колбу, оснащенную септой, мешалкой и 3-горлой насадкой с шаром аргона, продували аргоном. К колбе добавляли ТГФ (55,6 мл) и охлаждали при -78°C с помощью бани сухой лед /ацетон. 2,50 М n-BuLi в гексане (5,34 мл, 13,3 ммоль) добавляли и смесь перемешивали 3 мин. К смеси быстрым непрерывным потоком добавляли раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (3,14 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (22,5 мл) и перемешивали в течение 3 мин при -78°C. К оранжевой смеси добавляли по каплям раствор 1-(3-хлорфенил)-4-(тритилсульфанил)бутан-1-она (5,08 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) при -78°C и полученный оранжевый раствор перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Масло очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 4,01 г указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (15% присутствия другого изомера, в общем выход 50%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41-7,33 (м, 6H), 7,29-7,22 (м, 13H, пересекается с $CDCl_3$), 7,22-7,16 (м, 5H), 7,11 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,16-4,05 (м, 2H), 4,03-3,94 (м, 2H), 2,20-2,13 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,48-1,35 (м, 1H), 1,20 (м, 1H).

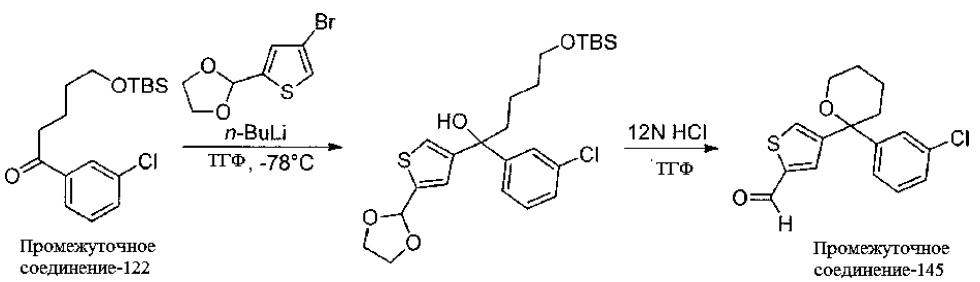
Стадия 4. рац-2-(3-Хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-битиофен-5'-карбальдегид.

К рац-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-(тритилсульфанил)бутан-1-олу (4,01 г, 6,54 ммоль) медленно добавляли ТФК (9,57 мл, 124 ммоль) и полученный оранжево-красный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 50 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×50 мл). Водные фазы обратно промывали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенное красное гранулированное масло очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,61 г (73%) указанного в заголовке соединения в видеп оранжевого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,82 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 2H), 3,15 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,66-2,58 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 2H).

ЖХМС (FA): m/z = 309,0 (M+H).

Пример 84. рац-4-[2-(3-Хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-145



Промежуточное соединение-122

Промежуточное соединение-145

Стадия 1. рац-5-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]пентан-1-ол.

В 250 мл 2-горлую круглодонную колбу помещали ТГФ (125 мл), затем колбу продували аргоном и охлаждали при -78°C. К ТГФ 2,50 М n-BuLi в гексане (4,68 мл, 11,7 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. 2-(4-Бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (2,38 г, 10,1 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C, Промежуточное соединение-142 (2,55 г, 7,80 ммоль) в то же время добавляли к раствору при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 3,1 г (82%) указанного в заголовке соединения.

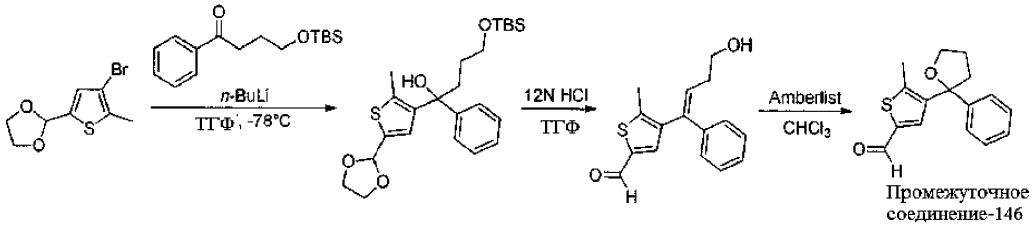
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,44 (с, 1H), 7,24-7,15 (м, 4H), 7,03 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,13-4,08 (м, 3H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,58 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,20 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,57-1,46 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,01 (с, 6H).

Стадия 2. рац-4-[2-(3-Хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-5-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]пентан-1-ола (533 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) добавляли 12 М HCl (12,0 мл) и реакционную смесь нагревали при 68°C. После 2 ч реакционную смесь нагревали до к.т. и выливали в раствор Na_2CO_4 (9,75 г) в 100 мл воды. Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл ×2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, упаривали in vacuo и очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 233 мг (69%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,84 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 3H), 3,80-3,63 (м, 2H), 2,24 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,68-1,59 (м, 2H).

Пример 85. рац-5-Метил-4-(2-фенилтетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-146



Стадия 1. рац-4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1-фенилбутан-1-ол.

В круглодонную колбу добавляли ТГФ (12,0 мл) и 2,50 М n-BuLi в гексане (1,87 мл, 4,67 ммоль). Раствор охлаждали при -78°C и добавляли 2-(4-бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан (1,07 г, 4,31 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем с помощью шприца быстро добавляли 4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-фенилбутан-1-он (1,00 г, 3,59 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,27 г (79%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,38-7,33 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,17-4,08 (м, 2H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 2,43-2,32 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,65-1,52 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

Стадия 2. рац-4-[(1Z)-4-Гидрокси-1-фенилбут-1-ен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

В круглодонную колбу добавляли рац-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1-фенилбутан-1-ол (1,27 г, 2,84 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). Добавляли 12 М HCl в воде (2,0 мл, 24 ммоль) и раствор кипятили в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенное указанное в заголовке соединение получали без очистки.

ЖХМС (FA): m/z = 273,3 (M+H).

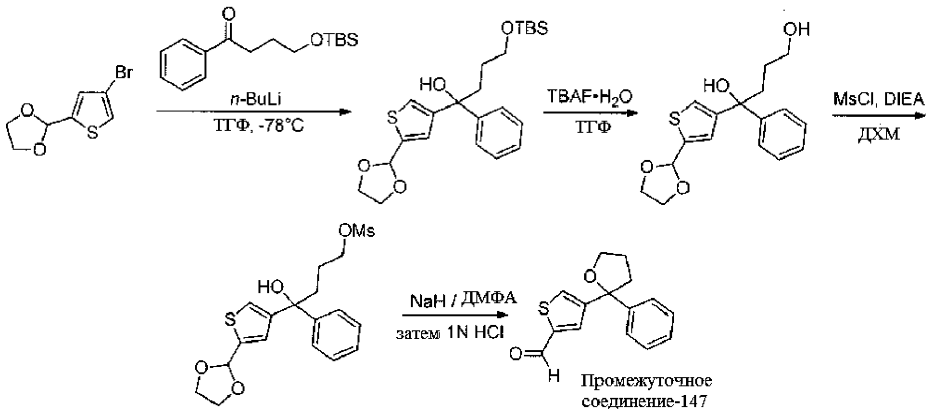
Стадия 3. рац-5-Метил-4-(2-фенилтетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

рац-4-[(1Z)-4-Гидрокси-1-фенилбут-1-ен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид (773 мг, 2,84 ммоль) растворяли в хлороформе (20,0 мл), добавляли ионообменную смолу Амберлист 15 (2 г) и смесь нагревали до 50°C в течение 7 ч. Реакционную смесь затем фильтровали для удаления смолы, промывали ДХМ и упаривали досуха. Реакцию останавливали до полного израсходования исходного вещества, чтобы избе-

жать разложения продукта. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 261 мг (34%, через 2 стадии) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,78 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 4H), 7,26-7,19 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 2,61-2,44 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H).

Пример 86. рац-4-(2-Фенилтетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-147



Стадия 1. рац-4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-фенилбутан-1-ол.

В круглодонную колбу добавляли ТГФ (20,0 мл) и 2,50 М n-BuLi в гексане (3,57 мл, 8,92 ммоль). Смесь охлаждали при -78°C, добавляли 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (1,94 г, 8,23 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем быстро добавляли 4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-фенилбутан-1-он (1,91 г, 6,86 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) с помощью шприца и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 2,57 г (86%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,46-7,41 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,17 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,92 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадия 2. рац-1-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-фенилбутан-1,4-диол.

К рац-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-фенилбутан-1-олу (2,56 г, 5,89 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) добавляли TBAF гидрат (1,98 г, 7,07 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. В реакцию добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,68 г (89%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45-7,39 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,15-4,06 (м, 2H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,69-3,62 (м, 2H), 3,13 (с, 1H), 2,43-2,30 (м, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,66-1,49 (м, 2H).

Стадия 3. рац-4-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-гидрокси-4-фенилбутил метансульфонат.

К охлажденному до 0°C раствору рац-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-фенилбутан-1,4-диола (0,69 г, 2,14 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,56 мл, 3,21 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (182 мкл, 2,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Дальнейшую очистку не проводили с получением неочищенного указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 399,2 (M+H).

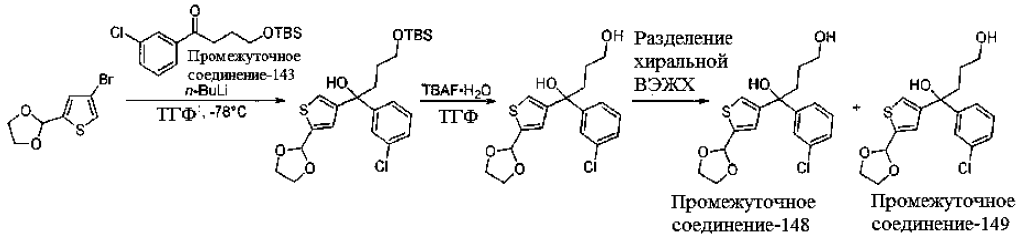
Стадия 4. рац-4-(2-Фенилтетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-4-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-гидрокси-4-фенилбутил метансульфоната (853 мг, 2,14 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) и ДМФА (5,0 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (128 мг, 3,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт затем растворяли в ацетоне (15,0 мл) и к раствору добавляли воду (7,0 мл), затем добавляли 1,0 М HCl (0,6 мл, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор затем перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного рас-

твора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 414 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,83 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 4,12-4,01 (м, 2H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 2H).

Пример 87. (1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол или (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол (пик 1), Промежуточное соединение-148, и (1S)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол или (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол (пик 2), Промежуточное соединение-149



Стадия 1. рац-4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1-ол.

ТГФ (20,0 мл) добавляли в 250-мл 2-горлую колбу в атмосфере аргона и охлаждали при -78°C. 2,50 M n-BuLi в гексане (1,92 мл, 4,79 ммоль) добавляли в ТГФ. К смеси быстро по каплям добавляли раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (1,13 г, 4,79 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) и смесь перемешивали в течение 3 мин при -78°C. К смеси добавляли по каплям раствор промежуточного соединения-143 (1,25 г, 3,99 ммоль) в ТГФ (5 мл, 60 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,44 г указанного в заголовке соединения (71%) бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,46-7,42 (м, 1H), 7,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,08 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,52 (тт, J=10,0, 5,1 Гц, 2H), 2,22-2,08 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 1H), 0,83 (с, 9H), -0,02 (с, 3H), -0,03 (с, 3H).

Стадия 2. рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол.

К раствору рац-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1-ола (1,43 г, 2,80 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) добавляли TBAF моногидрат (941 мг, 3,37 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду и затем смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 935 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,38 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,24 (дт, J=6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,40 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 2H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 2H), 2,14 (т.кв., J=13,9, 6,9, 5,4 Гц, 2H), 1,48-1,35 (м, 1H), 1,28-1,14 (м, 1H).

Стадия 3. (1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол и (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол.

рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол разделяли на энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ (хиральная колонка IB 4,6×50 мм, 70/10/20/0,1 гексан/IPA/EtOH/DEA 1,3 мл/мин) с получением пика 1: 381 мг (41%) >98% э.и. и пика 2: 398 мг (43%) >98% э.и.

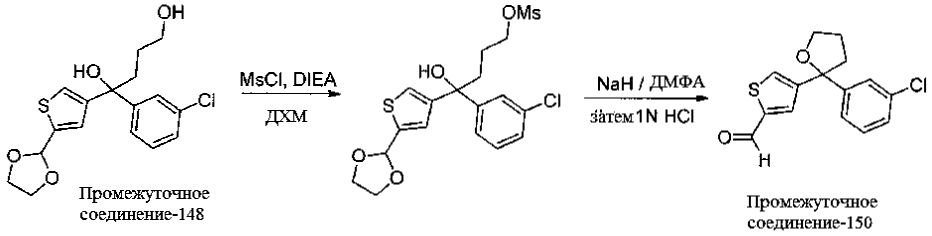
Пик 1: (1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол или (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,37 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,24 (дт, J=6,8, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,39 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,14 (т.кв., J=13,8, 6,8, 5,4 Гц, 2H), 1,49-1,35 (м, 1H), 1,29-1,16 (м, 1H).

Пик 2: (1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол или (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диол.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,43 (м, 1H), 7,37 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,24 (дт, J=6,8, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,39 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,04-3.94 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,14 (т.кв., J=13,7, 6,8, 5,3 Гц, 2H), 1,49-1,35 (м, 1H), 1,29-1,15 (м, 1H).

Пример 88. 4-[(2S)-2-(3-Хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид или 4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-150



Промежуточное соединение-148

Промежуточное соединение-150

Стадия 1. (4S)-4-(3-Хлорфенил)-4-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-гидроксибутил метансульфонат или (4R)-4-(3-хлорфенил)-4-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-гидроксибутил метансульфонат (пик 1).

К раствору (1S или 1R)-1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]бутан-1,4-диола (промежуточное соединение-148, 375 мг, 1,06 ммоль) (пик 1) в ДХМ (10,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,59 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (0,09 мл, 1,16 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (24 г, элюируя 5% EtOAc в ДХМ в течение 3 мин, затем градиентом 20% EtOAc в ДХМ через 15 мин, поток 40 мл/мин) с получением 372 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

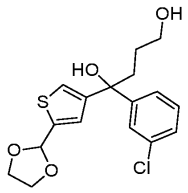
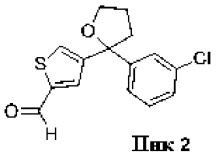
ЖХМС (АА): m/z = 433,0 (M+H).

Стадия 2. 4-[(2S)-2-(3-Хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид или 4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид.

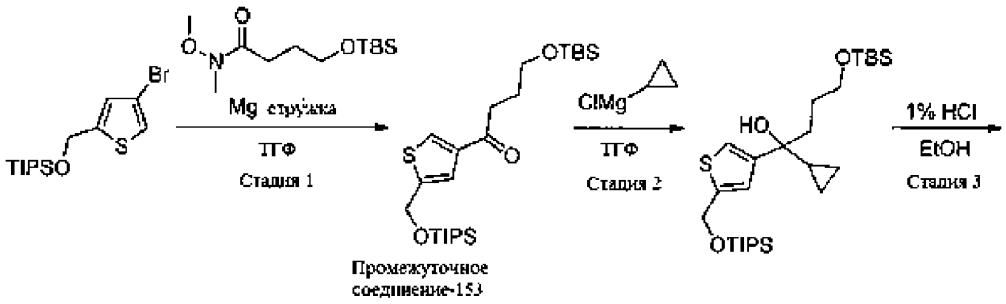
К раствору (4S или 4R)-4-(3-хлорфенил)-4-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-4-гидроксибутил метансульфоната (368 мг, 0,85 ммоль) в ДМФА (5,5 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (51,0 мг, 1,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растворяли в ацетоне (6,0 мл, 81,7 ммоль). К раствору добавляли воду (3,0 мл), затем добавляли 1,0 М HCl в воде (0,30 мл, 0,30 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 128 мг (51%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

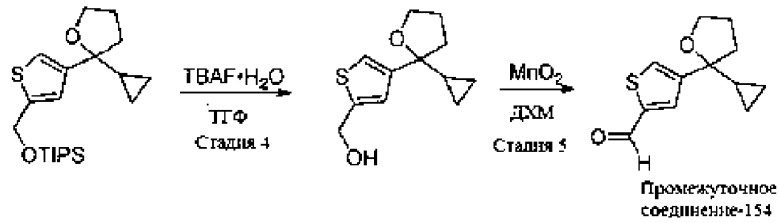
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,40 (дт, J=12,6, 7,5 Гц, 1H), 1,98-1,82 (м, 2H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходные вещества	Название соединения/№	Характеристики
 Промежуточное соединение-151	 Пик 2 Промежуточное соединение-152	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,85 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,01 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дт, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,28 (м, 1H), 4,02 – 3,91 (м, 2H), 2,70 – 2,60 (м, 1H), 2,40 (дт, J = 12,6, 7,5 Гц, 1H), 1,97 – 1,82 (м, 2H). ЖХМС (АА): m/z = 293,0 (М+Н).

Пример 89. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-он, Промежуточное соединение-153, и рац-4-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-154





Стадия 1. 4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-он.

В круглодонную колбу с конденсатором помещали магниевую стружку (204 мг, 8,39 ммоль) и продували аргоном. В реакционный сосуд добавляли ТГФ (1,70 мл), затем добавляли 1,2-дибромэтана (30,1 мкл, 0,35 ммоль) при комнатной температуре и смесь нагревали с помощью фена несколько раз до постоянного выделения мелких пузырьков от Mg. После того как начиналось наблюдение мелких пузырьков, добавляли [(4-бром-2-тиенил)метокси](триизопропил)силан (2,44 г, 6,99 ммоль) в ТГФ (12,2 мл) к суспензии магния и смесь перемешивали в течение 4 ч при 40°C. Полученный раствор реактива Гриньяра охлаждали до к.т. и использовали в следующей реакции. К раствору 4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-N-метокси-N-метилбутанамида (1,33 г, 5,08 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли вышеуказанный раствор реактива Гриньяра (13,0 мл, 6,10 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 1,79 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,93 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,23-1,02 (м, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. рац-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-циклопропил-1-(5-{[(триизопропилсилил)-окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-ол.

К раствору 4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-она (202 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1,8 мл) добавляли 0,5 М циклопропилмагний бромида в ТГФ (2,41 мл, 1,21 ммоль) до 0°C и затем реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. После 1 ч реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 186 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,01 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,64-3,49 (м, 2H), 2,79 (с, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,18-0,97 (м, 22H), 0,85 (с, 9H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,34-0,24 (м, 2H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 3. рац-{[4-(2-Циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-2-тиенил]метокси}(триизопропил)силан.

К раствору рац-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-циклопропил-1-(5-{[(триизопропилсилил)-окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-ола (186 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (3,1 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (3,11 мл, 0,38 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и упаривали in vacuo для удаления EtOH. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 103 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,13 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 3,75 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,18-2,04 (м, 1H), 2,01-1,83 (м, 2H), 1,81-1,66 (м, 1H), 1,30-0,95 (м, 22H), 0,43-0,22 (м, 4H).

Стадия 4. рац-[4-(2-Циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-2-тиенил]метанол.

К раствору рац-{[4-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-2-тиенил]метокси}(триизопропил)-силана (99,9 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (5,46 мл) добавляли TBAF гидрат (88,0 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 54,5 мг (93%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

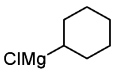
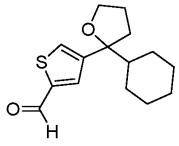
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,09 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,81 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,11-1,81 (м, 3H), 1,74 (т, J=6,0 Гц, 1H), 1,27-1,19 (м, 1H), 0,50-0,35 (м, 4H).

Стадия 5. рац-4-(2-Циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

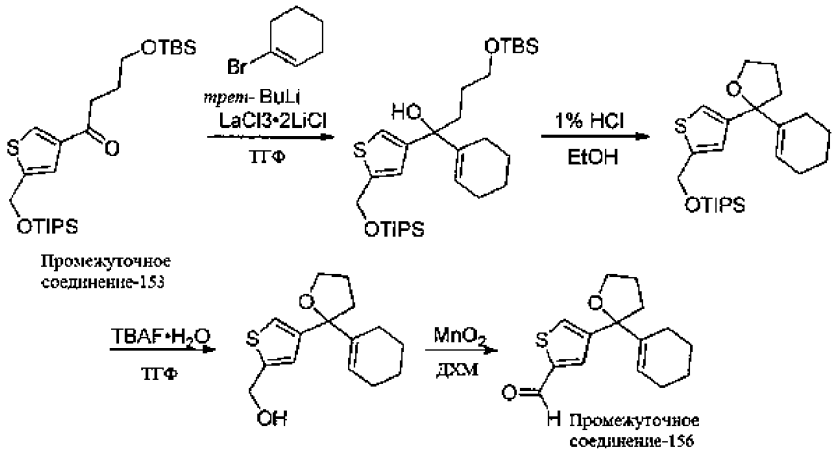
К раствору рац-[4-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-2-тиенил]метанола (54,5 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (9,0 мл) добавляли Mn_2O (211 мг, 2,43 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 53,3 мг (98%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,91 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,99-3,84 (м, 2H), 2,23-1,97 (м, 3H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,31-1,20 (м, 1H), 0,57-0,35 (м, 4H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали, используя подобные способы, описанные выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 2 Реактив Гриньяра	Название соединения/№	Характеристики
	 Промежуточное соединение-155	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,89 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 1H), 3,91 (кв., *J* = 7,5, 7,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,74 (м, 1H), 2,15 (ддд, *J* = 12,1, 8,0, 4,0 Гц, 1H), 2,10 - 2,00 (м, 1H), 1,98 - 1,80 (м, 2H), 1,80 - 1,51 (м, 5H), 1,34 - 1,11 (м, 3H), 1,09 - 0,85 (м, 3H), 0,77 (кв.д., *J* = 12,7, 3,4 Гц, 1H).

Пример 90. рац-4-[2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-156



Стадия 1. рац-4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-ол.

К раствору 1-бром-1-циклогексена (880 мкл, 7,85 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 1,70 М трет-BuLi в пентане (9,24 мл, 15,7 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. В отдельную колбу добавляли 4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-он (промежуточное соединение-xxx) (616 мг, 1,31 ммоль), затем добавляли 0,6 М комплекс хлорид лантана(III) хлорид бис-(литий хлорид) в ТГФ (1,09 мл, 0,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор литированного циклогексена добавляли к кетону при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре, реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 662 мг (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,00 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,90-5,84 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,59 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,80 (с, 1H), 2,07-1,98 (м, 4H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,55-1,44 (м, 4H), 1,17-0,93 (м, 21H), 0,84 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадия 2. рац-({4-[2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}метокси)-(триизопропил)силан.

К раствору рац-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)бутан-1-ола (662 мг, 1,20 ммоль) в EtOH (10,3 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (10,3 мл, 1,24 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и упаривали in vacuo для удаления EtOH. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные орга-

нические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-5% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 291 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,96 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,76-5,70 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,88 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,21-2,07 (м, 2H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 4H), 1,53-1,46 (м, 4H), 1,19-0,98 (м, 21H).

Стадия 3. рац-{4-[2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}метанол.

К раствору рац-({4-[2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}метокси)-(триизопропил)силана (339 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (17 мл) добавляли TBAF гидрат (270 мг, 0,97 ммоль) при комнатной температуре. После 1 ч реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 193 мг (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

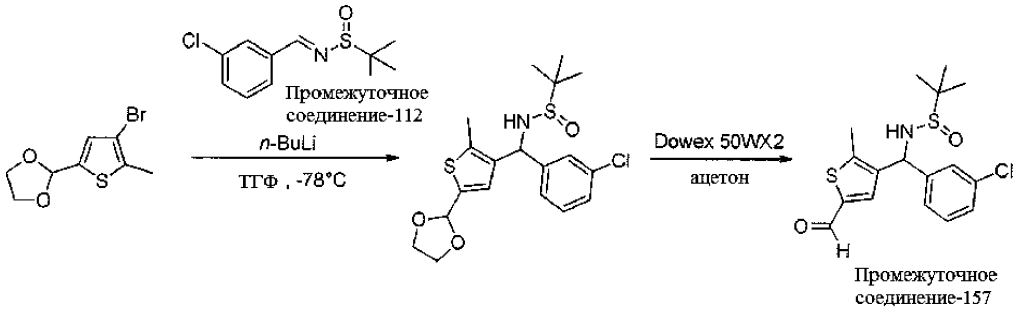
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,84-5,76 (м, 1H), 4,79 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,93 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,27-2,11 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 4H), 1,76 (т, J=6,0 Гц, 1H), 1,63-1,52 (м, 4H).

Стадия 4. рац-4-[2-(Циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]тиофен-2-карбальдегид.

К раствору рац-{4-[2-(циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}метанола (192 мг, 0,73 ммоль) в ДХМ (26,9 мл) добавляли MnO_2 (634 мг, 7,29 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 176 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,89 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 5,87-5,76 (м, 1H), 3,95 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,37-2,27 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 3H), 2,06-1,83 (м, 4H), 1,64-1,52 (м, 4H).

Пример 91. рац-N-[(3-Хлорфенил)(5-формил-2-метил-3-тиенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, Промежуточное соединение-157



Стадия 1. рац-N-{(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метил}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Раствор 2-(4-бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолана (3,1 г, 12,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) по каплям добавляли к раствору 2,50 M n-BuLi в гексане (5,91 мл, 14,8 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78°C. Сразу же, как закончили добавление, по каплям добавляли N-[(E)-(3-хлорфенил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,0 г, 12,0 ммоль) в виде раствора в ТГФ (6 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться 30 мин при -78°C и затем оставляли нагреваться до приблизительно к.т. Реакционную смесь гасили водой и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 3,8 г).

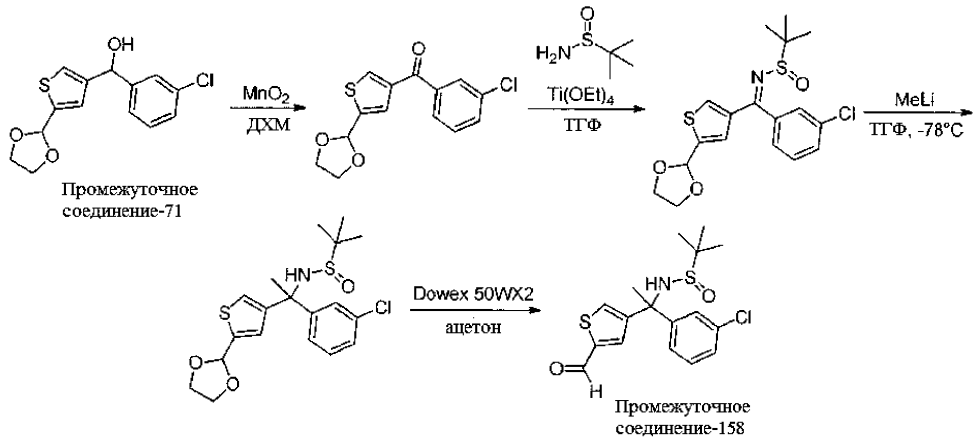
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,39 и 7,33 (каждый с, каждый 0,5H), 7,29-7,20 (м, 3H), 6,95 и 6,89 (каждый с, каждый 0,5H), 5,96 и 5,93 (каждый с, каждый 0,5H), 5,61 (д, J=1,8 Гц, 0,5H), 5,60 (д, J=2,7 Гц, 0,5H), 4,13-4,05 (м, 2H), 4,03-3,92 (м, 2H), 3,64 (д, J=2,5 Гц, 0,5H), 3,49 (с, 0,5H), 2,49 и 2,47 (каждый с, каждый 1,5H), 1,25 и 1,24 (каждый с, каждый 4,5H).

Стадия 2. рац-N-[(3-Хлорфенил)(5-формил-2-метил-3-тиенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Ионнообменную смолу Dowex 50WX2-200 (H) (3,80 г) добавляли к раствору рац-N-{(3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метил}-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,80 г, 9,20 ммоль) в ацетоне (80 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердой смолы и неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 3,26 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,79 и 9,77 (каждый с, каждый 0,5H), 7,65 и 7,57 (каждый с, каждый 0,5H), 7,42-7,39 (м, 0,5H), 7,37-7,34 (м, 0,5H), 7,34-7,25 (м, 3H), 5,67 и 5,66 (каждый с, каждый 0,5H), 3,75 (д, J=2,2 Гц, 0,5H), 3,58 (д, J=2,5 Гц, 0,5H), 2,59 и 2,58 (каждый с, каждый 1,5H), 1,29 и 1,29 (каждый с, каждый 4,5H).

Пример 92. рац-N-[1-(3-Хлорфенил)-1-(5-формил-3-тиенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, Промежуточное соединение-158



Стадия 1. (3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанон.

К раствору промежуточного соединения-71 (1,8 г, 6,10 ммоль) в ДХМ (54,5 мл) добавляли MnO_2 (5,80 г, 66,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 1,7 г указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,93 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,80 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,56 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,20-4,11 (м, 2H), 4,10- 4,01 (м, 2H).

Стадия 2. N-{(E)-(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанон (1,70 г, 5,77 ммоль) добавляли к раствору $Ti(OEt)_4$ (5,30 г, 23,2 ммоль) в ТГФ (23 мл) под атмосферой аргона. 2-метил-2-пропансульфинамид (1,10 г, 9,08 ммоль) затем добавляли и раствор нагревали при 74°C в течение 3 ч. Дополнительно добавляли 2-метил-2-пропансульфинамид (0,46 г, 3,80 ммоль) и раствор перемешивали при 80°C в течение дополнительного 5 ч. Реакционную смесь нагревали к.т. и смесь выливали в такой же объем насыщенного раствора хлорида натрия при быстром перемешивании. Полученную суспензию фильтровали через стеклянный фильтр средней зернистости и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат переносили в делительную воронку, где органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (1×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход = 2,1 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,63 (с, 1H), 7,55-7,28 (м, 5H), 6,09 (с, 1H), 4,20-4,09 (м, 2H), 4,09-4,00 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Стадия 3. рац-N-{1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

1,6 M MeLi в эфире (4,12 мл, 6,60 ммоль) по каплям добавляли к раствору N-{(E)-(3-хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,10 г, 5,28 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C и полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 40 мин. После реакционную смесь нагревали до 0°C, смесь разбавляли эфиром и гасили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения.

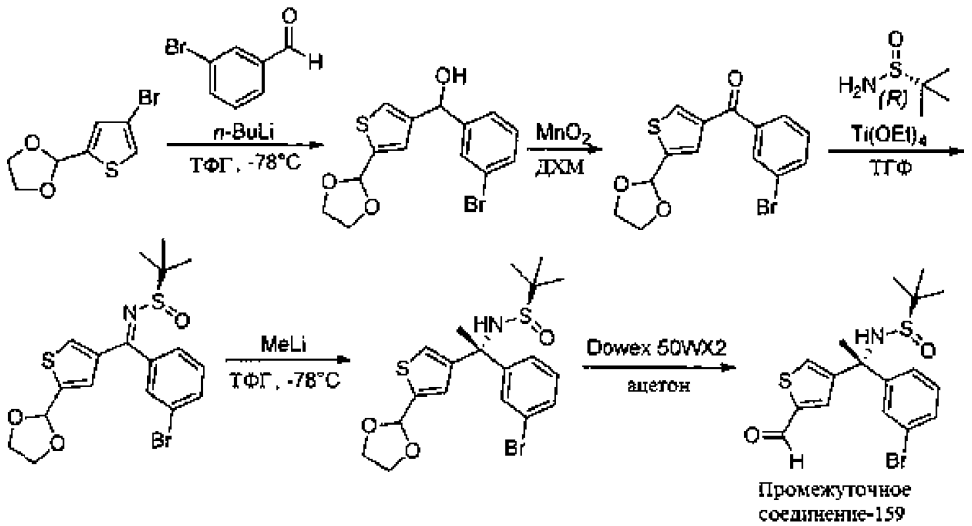
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40-7,37 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,13-4,08 (м, 2H), 4,02-3,96 (м, 2H), 3,74 (с, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,23 (с, 9H).

Стадия 4. рац-N-[1-(3-Хлорфенил)-1-(5-формил-3-тиенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Ионнообменную смолу Dowex 50WX2-200 (H) (1,0 г) добавляли к раствору рац-N-{1-(3-хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,10 г, 5,07 ммоль) в ацетоне (39 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердой смолы и фильтрат упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (40 г колонка ISCO; гексан, затем 0-75% EtOAc/гексан) с получением 1,8 г указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,87 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,37-7,35 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,81 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Пример 93. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}метанон, Промежуточное соединение-159



Стадия 1. рац-(3-Бромфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол.

В высушенную в печи 500-мл двугорлую круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (200 мл) и охлаждали до -70°C. Добавляли раствор 2,50 M n-BuLi в гексане (21,3 мл, 53,2 ммоль). К охлажденному раствору маленькими порциями добавляли 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан (10,0 г, 42,5 ммоль) в ТГФ (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем раствор 3-бромбензальдегида (4,96 мл, 42,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) быстро добавляли одной порцией. Внутренняя температура увеличивалась до -45°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем медленно добавляли насыщенный $NaHCO_3$ для гашения реакции. Раствор нагревали до к.т. и экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили $MgSO_4$, фильтровали, упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (элюируя градиентом EtOAc/смесь изомеров гексана) с получением 9,27 г (64%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 343,2 (M+H).

Стадия 2. (3-Бромфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанон.

В 500-мл круглодонную колбу помещали рац-(3-бромфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол (9,00 г, 26,4 ммоль) в ДХМ (200 мл). Добавляли MnO_2 (22,9 г, 264 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита, промывали ДХМ несколько раз и фильтрат упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (элюируя градиентом EtOAc/Смесь изомеров гексана) с получением 8,89 г (99%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,98-7,90 (м, 2H), 7,77-7,68 (м, 2H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,20-4,10 (м, 2H), 4,10-4,01 (м, 2H).

Стадия 3. N-{(E)-(3-Бромфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В 500-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (30 мл) и добавляли $Ti(OEt)_4$ (6,7 г, 29 ммоль). К данному раствору добавляли раствор (3-бромфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанона (2,50 г, 7,37 ммоль) в минимальном количестве ТГФ. Затем добавляли (R)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (1,43 г, 11,8 ммоль). Смесь нагревали до кипения и перемешивали в течение 1 дня. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали в 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия при быстром перемешивании. Белый осадок отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои затем сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (элюируя 0-60% EtOAc/смесь изомеров гексана) с получением 2,67 г (82%) продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,80-7,27 (м, 6H), 6,09 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 2H), 4,09-3,99 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Стадия 4. N-{(1R)-1-(3-Бромфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали N-{(E)-(3-бромфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,67 г, 6,03 ммоль) и ТГФ (25,0 мл). Раствор охлаждали до -78°C и раствор 1,6 M MeLi в Et_2O (5,65 мл, 9,04 ммоль) добавляли по каплям в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 10 мин при охлаждении.

Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (элюируя 0-50% EtOAc/Смесь изомеров гексана) с получением 1,30 г (47%) указанного в заголовке соединения (80% de).

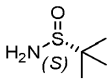
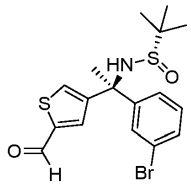
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,56-7,53 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,95 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,74 (с, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,23 (с, 9H).

Стадия 5. N-[(1R)-1-(3-Бромфенил)-1-(5-формил-3-тиенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

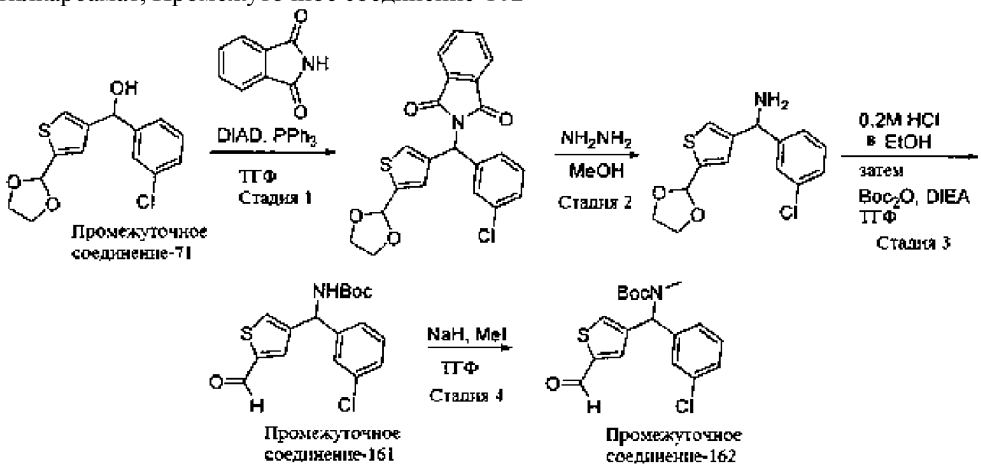
Dowex 50WX2-200 (H) (1 г) добавляли к раствору N-{(1R)-1-(3-бромфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамида (993 мг, 2,17 ммоль) (80% de) в ацетоне (20,0 мл) при к.т. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали для удаления твердой смолы, смолу промывали ацетоном и фильтрат упаривали досуха. Неочищенное вещество затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (элюируя 0-80% EtOAc/Смесь изомеров гексана) с получением 0,865 г (96%) указанного в заголовке соединения (80% de).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,85 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 3,78 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,25 (с, 9H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ.

Стадия 3 Реагент	Название соединения/№	Характеристики
	 Промежуточное соединение-160	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,85 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,69 (т, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,44 (дд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32 - 7,18 (м, 2H), 3,78 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,25 (с, 9H). ЖХМС (FA): *m/z* = 416,2 (M+H)

Пример 94. рац-трет-Бутил [(3-хлорфенил)(5-формил-3-тиенил)метил]карбамат, Промежуточное соединение-161 и рац-трет-бутил [(3-хлорфенил){5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}-метил]метилкарбамат, Промежуточное соединение-162



Стадия 1. рац-2-{(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион.

рац-(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол (827 мг, 2,79 ммоль), фталимид (656 мг, 4,46 ммоль) и PPh_3 (1,32 г, 5,02 ммоль) растворяли в ТГФ (40,0 мл), затем к раствору добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,99 мл, 5,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь

нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-45% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 586 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,93-7,79 (м, 2H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,28 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,1 Гц, 2H), 7,21 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,14-4,11 (м, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H).

Стадия 2. рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанамин.

рац-2-{(3-Хлорфенил)[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (432 мг, 1,01 ммоль) растворяли в MeOH (15,0 мл), затем к раствору добавляли гидразин гидрат (508 мг, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в 30 мл воды и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои упаривали и остаток очищали на колонке ISCO (0-15% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением 95,3 мг (32%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,38 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,20-7,13 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,20-4,09 (м, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 1,93-1,67 (уш., 2H).

Стадия 3. рац-трет-Бутил [(3-хлорфенил)(5-формил-3-тиенил)метил]карбамат.

рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанамин (297 мг, 1,00 ммоль) растворяли в растворе 0,2 M HCl в EtOH (15,0 мл, 3,00 ммоль) и воды (0,20 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем упаривали in vacuo. Остаток растворяли в ТГФ (15,0 мл). К раствору добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,70 мл, 4,02 ммоль), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (658 мг, 3,02 ммоль) и смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-45% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 273 мг (77%) указанного в заголовке соединения.

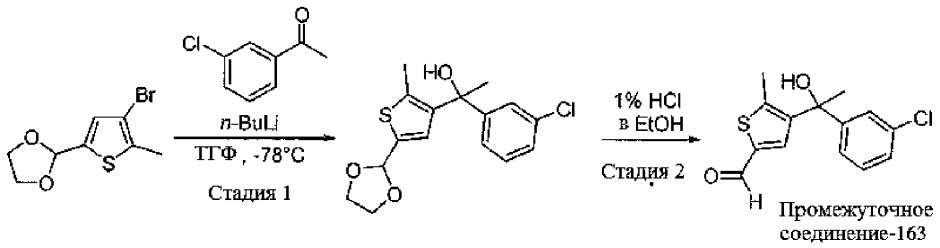
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,84 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (кв., J=1,3 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 4. рац-трет-Бутил [(3-хлорфенил)(5-формил-3-тиенил)метил]метилкарбамат.

К раствору рац-трет-бутил [(3-хлорфенил) (5-формил-3-тиенил)метил]карбамата (102 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (25,0 мг, 1,04 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли метилйодид (0,13 мл, 2,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 30 мл воды и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 50 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,92 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 2,73 (с, 3H).

Пример 95. рац-4-[1-(3-Хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-163



Стадия 1. рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]этанол.

В 100-мл 2-горлую круглодонную колбу помещали ТГФ (30 мл), затем колбу продували аргоном и охлаждали при -78°C. В ТГФ, по каплям с помощью шприца добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (2,61 мл, 6,52 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. По каплям добавляли 2-(4-бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан (1,3 г, 5,2 ммоль) при -78°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. В то же время к раствору добавляли 3'-хлорацетофенон (807 мг, 5,22 ммоль)) при -78°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,3 г (77%) указанного в заголовке соединения.

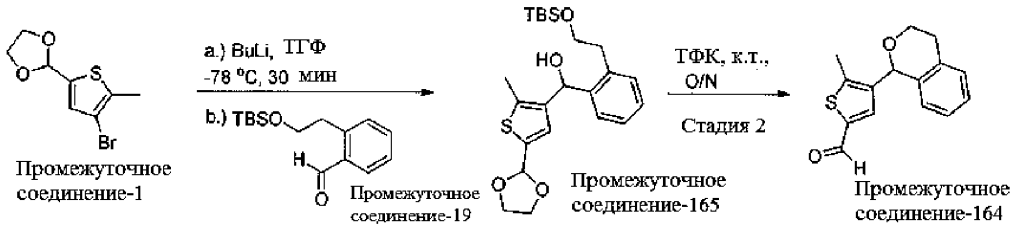
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41 (с, 1H), 7,22-7,19 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,18-4,09 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,86 (с, 3H).

Стадия 2. рац-4-[1-(3-Хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

рац-1-(3-Хлорфенил)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]этанол (1,1 г, 3,4 ммоль) растворяли в 1% HCl в EtOH (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 580 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,77 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,24-7,24 (м, 1H), 7,23 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Пример 96. 4-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-164



Стадия 1

Стадия 1.

Условия реакции A (как показано в примере 96): [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол, Промежуточное соединение-165.

Раствор бромида, Промежуточное соединение-1, (1,70 г, 6,82 ммоль) в ТГФ (26,6 мл, 328 ммоль) охлаждали до -78°C, а затем добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (2,940 мл, 7,349 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Затем добавляли раствор альдегида, Промежуточное соединение-19 (1,39 г, 5,25 ммоль) в ТГФ (13,3 мл, 164 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного растворахлорида натрия и затем нагревали до к.т. Водную смесь экстрагировали 2× EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали in vacuo. Остаток очищали ISCO (80 г колонка, 0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного желтого масла (выход = 1,96 г), которое затвердевает при стоянии в холодильнике в течение недели.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,30-7,26 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,09 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,19-4,13 (м, 2H), 4,06-4,00 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,52 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J=14,3, 8,4, 6,2 Гц, 1H), 2,87 (дт, J=13,9, 5,2 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), -0,00 (с, 3H), -0,01 (с, 3H).

Стадия 2. 4-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол (1,96 г, 4,51 ммоль) и ТФК (6,60 мл, 85,7 ммоль) при комнатной температуре. Полученный фиолетовый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь аккуратно выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (~50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали ISCO (40 г колонка, 0-10% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного коричневого масла (выход = 1,03 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,73 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 6,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,21 (ддд, J=11,3, 5,5, 3,7 Гц, 1H), 3,97 (ддд, J=11,4, 9,7, 4,0 Гц, 1H), 3,16 (ддд, J=15,9, 9,4, 5,4 Гц, 1H), 2,85 (дт, J=16,6, 3,6 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

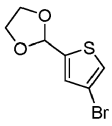
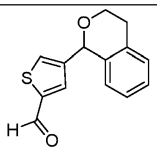
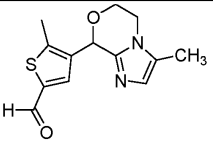
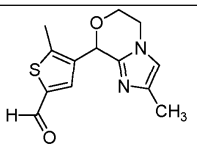
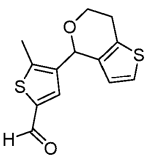
Альтернативные условия для стадии 1. Условия реакции B (например, пункт 1, ниже): [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол.

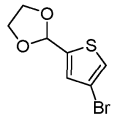
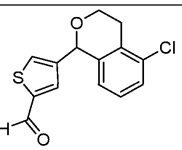
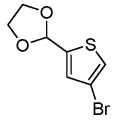
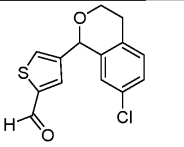
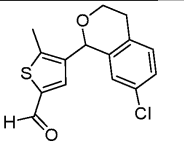
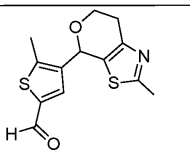
В высушенную в печи 250-мл 2-горлую колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (100 мл) и охлаждали в ледяной бане до -76°C. К нему добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (8,365 мл, 20,91 ммоль), затем добавляли раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (4,565 г, 19,42 ммоль) в ТГФ небольшими порциями, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Далее раствор альдегида, Промежуточное соединение-19, (3,95 г, 14,9 ммоль) в ТГФ (5 мл, 60 ммоль) быстро добавляли одной порцией, в течение чего температура повышалась до -45°C. Реакционную смесь сразу же гасили медленным добавлением насыщенного раствора аммоний хлорида и затем нагревали до к.т. Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия; сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочи-

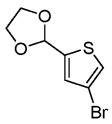
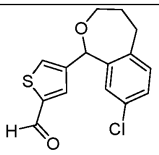
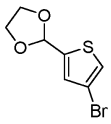
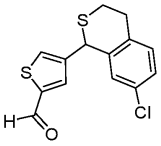
щенный остаток очищали хроматографией на колонке с градиентом гексан/ EtOAc в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход = 4,20 г).

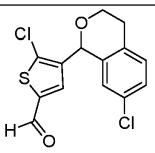
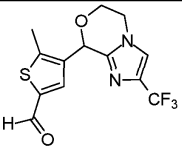
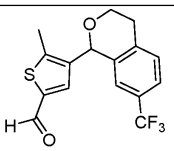
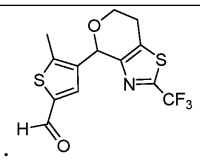
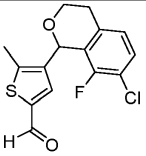
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,36-7,21 (м, 5H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,11-6,06 (м, 1H), 6,06-6,02 (м, 1H), 4,24-4,14 (м, 3H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,05-2,89 (м, 2H), 0,93-0,77 (м, 9H), 0,00 (с, 6H).

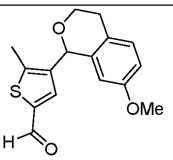
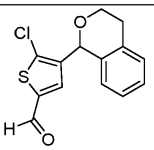
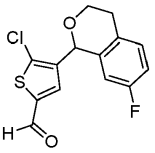
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 96, исходя из соответствующих исходных соединений.

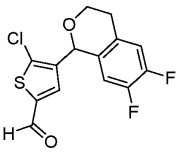
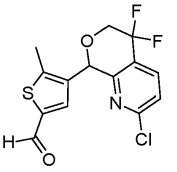
Пункт	Бромид, альдегид (Исходные вещества)	Условия реакции для Стадии 1	Продукт (Промежуточное соединение №)	Характеристики
1	 Промежуточное соединение-19	B	 Промежуточное соединение-166	ЖХМС (FA): *m/z* = 245,1 (M+H)
2	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-29	A	 Промежуточное соединение-167	ЖХМС (FA): *m/z* = 263,1 (M+H)
3	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-28	A	 Промежуточное соединение-168	ЖХМС (FA): *m/z* = 263,1 (M+H)
4	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-27	A	 Промежуточное соединение-169	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,66 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,13 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,97 - 5,78 (м, 1H), 4,27 - 4,20 (м, 1H), 3,99 (ддд, J = 11,4, 8,6, 4,2 Гц,

				1H), 3,16 - 3,06 (м, 1H), 2,97 - 2,88 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).
5	 Промежуточное соединение-17	B	 Промежуточное соединение-170	ЖХМС (FA): *m/z* = 279,1, 281,1 (M+H)
6	 Промежуточное соединение-15	B	 Промежуточное соединение-171	ЖХМС (FA): *m/z* = 279,3, 281,3 (M+H)
7	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-15	A	 Промежуточное соединение-172	ЖХМС (FA): *m/z* = 293,4, 295,5 (M+H)
8	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-20	A	 Промежуточное соединение-173	ЖХМС (FA): *m/z* = 280,2 (M+H)

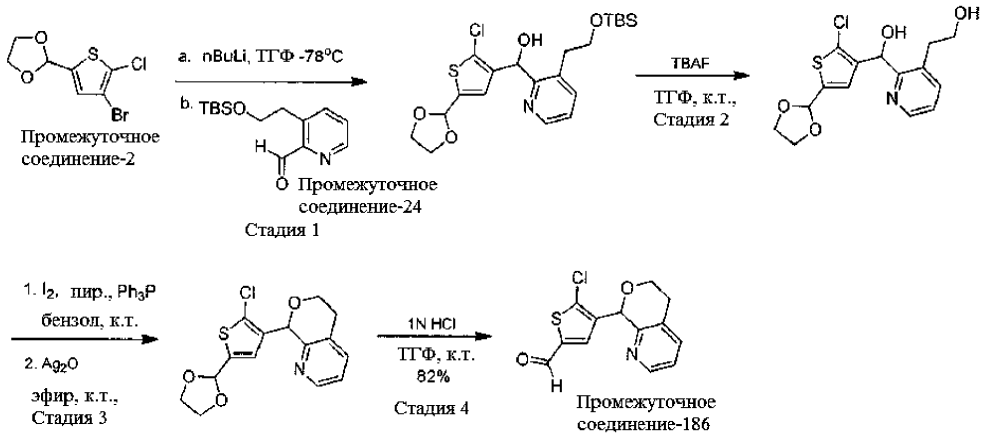
9	 Промежуточное соединение-25	B	 Промежуточное соединение-174	ЖХМС (FA): *m/z* = 292,8, 295,0 (M+H)
10	 Промежуточное соединение-32	B	 Промежуточное соединение-175	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,88 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,09 – 3,01 (м, 2H), 2,93 – 2,75 (м, 2H).

11	Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-15	A	 Промежуточное соединение-176	ЖХМС (FA): *m/z* = 313,0, 315,0, 317,1 (M+H)
12	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-30	A	 Промежуточное соединение-177	ЖХМС (FA): *m/z* = 317,0 (M+H)
13	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-16	A	 Промежуточное соединение-178	ЖХМС (FA): *m/z* = 327,0 (M+H)
14	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-33	A	 Промежуточное соединение-179	ЖХМС (FA): *m/z* = 334,0 (M+H)
15	Промежуточное соединение-9, Промежуточное соединение-36	A	 Промежуточное	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (с, 1H), 7,53 – 7,42

			соединение-180	(м, 2H), 7,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,91 - 3,72 (м, 2H), 2,98 - 2,81 (м, 2H), 2,58 (с, 3H).
16	Промежуточное соединение-38, Промежуточное соединение-36	A	 Промежуточное соединение-181	ЖХМС (FA): *m/z* = 289,0 (M+H)
17	Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-19	A	 Промежуточное соединение-182	ЖХМС (FA): *m/z* = 279,0 (M+H)
18	Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-21	A	 Промежуточное соединение-183	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,70 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,20-

				7,10 (м, 1H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,55 - 6,45 (м, 1H), 5,85 - 5,80 (м, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 1H), 4,00 - 3,85 (м, 1H), 3,20 - 3,05 (м, 1H), 2,80 - 2,70 (м, 1H)
19	**Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-22**	**A**	 **Промежуточное соединение-184**	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,70 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 6,70 - 6,65 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,25 - 4,20 (м, 1H), 3,95 - 3,80
				(м, 1H), 3,20 - 3,00 (м, 1H), 2,75 - 2,70 (м, 1H)
20	**Промежуточное соединение-49, Промежуточное соединение-36**	Выполняется аналогичным образом **Пример 11**, Стадия 2, условия реакции B	 **Промежуточное соединение-185**	ЖХМС (FA): *m/z* = 330,0, 332,0 (M+H)

Пример 97. 5-Хлор-4-(5,8-дигидро-6H-пиран[3,4-b]пиридин-8-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-186



Стадия 1. [3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)пиридин-2-ил][2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол.

В -78°C охлажденный раствор 2,50 M n-BuLi в гексане (2,727 мл, 6,818 ммоль) в ТГФ (25,0 мл, 308 ммоль) добавляли раствор бромида, Промежуточное соединение-2 (1,648 г, 6,112 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль), по каплям, с помощью шприца. После 20 мин раствор альдегида, Промежуточное соединение-24 (1,248 г, 4,702 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3×EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем упаривали с получением 2,689 г неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагелевой колонке с получением 1,775 г (83% выход) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,61 (д, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,20-4,09 (м, 2H), 4,09-3,99 (м, 2H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,72 (дт, J=14,3, 5,7 Гц, 1H), 0,93 (с, 9H), 0,01 (д, J=5,0 Гц, 6H).

ЖХМС (FA): (M+1) 456,1.

Стадия 2. 2-(2-{[2-Хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](гидрокси)метил}пиридин-3-ил)этанол.

К раствору [3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)пиридин-2-ил][2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанола (1,035 г, 2,269 ммоль) в ТГФ (29,2 мл, 3,60E2 ммоль) добавляли TBAF гидрат (0,9514 г, 3,404 ммоль) Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке с получением 0,746 г (96% выход) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56-8,50 (м, 1H), 7,64 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,11-4,00 (м, 2H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,54-3,43 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,71-2,61 (м, 1H).

Стадия 3a. [2-Хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил][3-(2-йодэтил)пиридин-2-ил]метанол.

К раствору 2-(2-{[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](гидрокси)метил}пиридин-3-ил)этанол (2,004 г, 5,863 ммоль) в бензоле (59,3 мл, 663 ммоль) добавляли пиридин (1,43 мл, 17,7 ммоль), трифенилфосфин (2,33 г, 8,88 ммоль) и йод (1,637 г, 6,449 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 38°C в течение 2 ч, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали эфиром (50 мл). Фильтрат разбавляли водой (30 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали эфиром (1×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке с получением 1,690 г (64% выход) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,59-8,55 (м, 1H), 7,57 (д, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,10-4,00 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,17-3,05 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, 2H).

ЖХМС (FA): (M+1) 452,0.

Стадия 3b: 8-[2-Хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин

Раствор [2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил][3-(2-йодэтил)пиридин-2-ил]метанола (1,690 г, 3,741 ммоль) и оксид серебра(I) (6,07 г, 26,2 ммоль) в эфире (50,0 мл, 476 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем при 40°C в течение дополнительного 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали метанол. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке с получением 0,331 г (66% выход)

указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,43 (д, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 3H), 4,01-3,91 (м, 4H).

ЖХМС (FA): 324,1 (M+1).

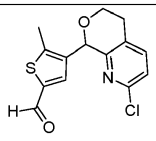
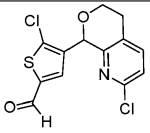
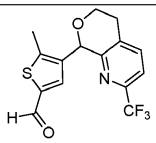
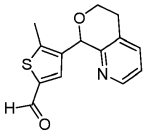
Стадия 4. 5-Хлор-4-(5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору 8-[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридина (799 мг, 2,47 ммоль) в ТГФ (24,2 мл, 298 ммоль) добавляли 1,0 М раствор HCl в воде (12,0 мл, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке с получением 0,567 г (82% выход) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

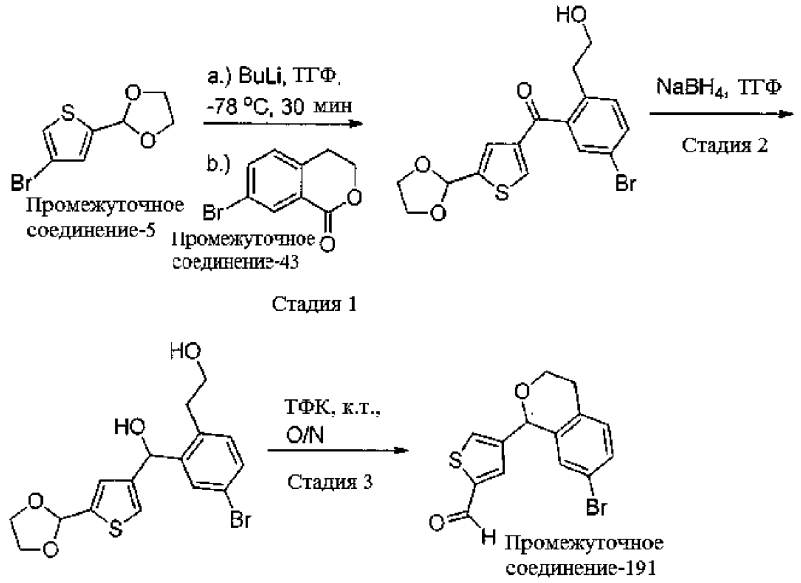
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,69 (с, 1H), 8,45 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,96-2,84 (м, 1H).

ЖХМС (FA): 280,0 (M+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 97, исходя из соответствующих исходных соединений.

Пункт	Бромид, альдегид (Исходные вещества)	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-23	 Промежуточное соединение-187	ЖХМС (FA): 294,1 (M + 1)
2	Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-23	 Промежуточное соединение-188	ЖХМС (FA) M+1 314,0
3	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-26	 Промежуточное соединение-189	ЖХМС (FA): 328,0 (M + 1)
4	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-24	 Промежуточное соединение-190	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,66 (с, 1H), 8,43 – 8,37 (м, 1H), 7,55 – 7,48 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,16 (ддд, J = 7,7, 4,7, 0,6 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,12 (дт, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,92 (ддд, J = 11,6, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 3,16 – 3,04 (м, 1H), 2,88 (дт, J = 16,5, 4,3 Гц, 1H), 2,61 – 2,55 (м, 3H).

Пример 98. 4-(3,4-Дигидро-1Н-изохромен-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-191



Стадия 1. [5-Бром-2-(2-гидроксиэтил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанон.

В двугорлую 100-мл круглодонную колбу, охлажденную до -78°С, добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане (1,00 мл, 2,50 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин под атмосферой аргона при -78°С. Раствор промежуточного соединения-5 (0,473 г, 2,01 ммоль) в ТГФ (4,00 мл, 49,3 ммоль) по каплям быстро добавляли и образовывался светло-желтый осадок. Смесь перемешивали при -78°С в течение 10 мин. Раствор промежуточного соединения-43 (461 мг, 2,03 ммоль) в ТГФ (4,00 мл, 49,3 ммоль) быстро добавляли и реакционный раствор превращался в темно-желтый/оранжевый раствор. Раствор оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Реакционную смесь вынимаюли из ванны с сухим льдом и гасили насыщенным раствором NH_4Cl. После нагревания до к.т., реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным NH_4Cl. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (80 г gold ISCO, 30% EtOAc в смеси изомеров гексана 5 мин до 70% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 30 мин). Соответствующие фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (489 мг, 63%).

ЖХМС (FA): 385,0 (M+1).

Стадия 2. 2-(4-Бром-2-{[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](гидрокси)метил}фенил)этанол.

К раствору [5-бром-2-(2-гидроксиэтил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанона (0,489 г, 1,28 ммоль) в метаноле (7,85 мл, 194 ммоль) добавляли тетрагидроборат натрия (57,9 мг, 1,53 ммоль) при комнатной температуре. После того, как выделение газа перестало наблюдаться, реакционную смесь упаривали in vacuo для удаления метанола. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Очистке выполняли с помощью хроматографии на колонке (80 г Gold ISCO колонка, 50% EtOAc в смеси изомеров гексана до 100% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 30 мин (50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла (438 мг, 89%).

ЖХМС (FA): 369,0 (M-OH).

Стадия 3. 4-(7-Бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-(4-бром-2-{[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил](гидрокси)метил}фенил)этанол (438 мг, 1,14 ммоль) и ТФК (3,00 мл, 38,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь аккуратно выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$, экстрагировали 2× EtOAc, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (20% EtOAc в смеси изомеров гексана изократическая смесь) с получением вещества в виде прозрачного бесцветного масла (348 мг, 79%).

ЖХМС (FA): 325,0 (M+1).

Альтернативные условия для стадии 3. Условия реакции В (например, пункт 1, ниже):

4-(4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

Эту стадию осуществляли сперва получая требуемую кольцевую систему изохромана по такому же способу, как описано в примере 97, стадия 3. Полученный ацеталь затем превращали в указанный в заголовке альдегид следующим образом:

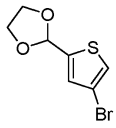
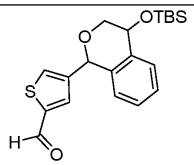
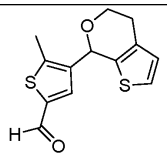
К раствору трет-бутил ({1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-3,4-дигидро-1Н-изохромен-4-ил}окси)диметилсилана (1,021 г, 2,439 ммоль) в ацетоне (15 мл, 2,0E2 ммоль) добавляли Dowex 50WX2-

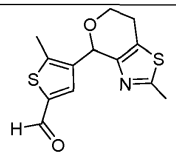
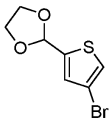
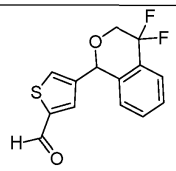
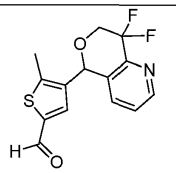
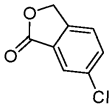
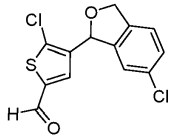
200 (H) (1500 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре и контролировали методом ЖХМС. ТСХ и ЖХМС показали 50% превращение реакционной смеси в течение 15 мин. Реакция завершилась после 90 мин при комнатной температуре по показателям ЖХМС. Реакционный раствор фильтровали для удаления твердой смолы. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (40 г ISCO колонка; смесь изомеров гексана, затем 0-30% EtOAc/Смесь изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения 712,3 мг (78%).

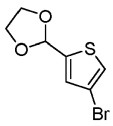
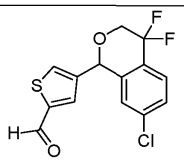
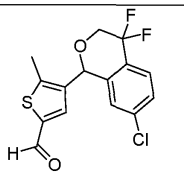
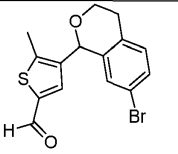
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,72 (с, 1H), 7,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,39 (кв., J=1,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,77 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,69 (дд, J=6,7, 4,6 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=11,4, 4,5 Гц, 1H), 3,57 (дд, 1H), 0,79 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), -0,00 (с, 3H).

ЖХМС (АА): 375 (M+1).

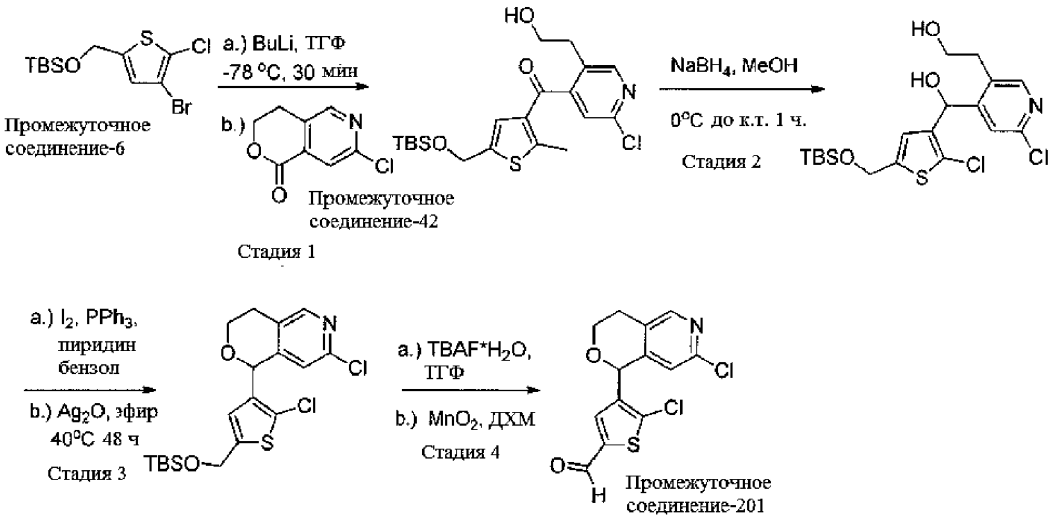
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 98, исходя из соответствующих исходных соединений.

Пункт	Бромид, лактон (Исходные вещества)	Условия реакции для Стадии 3	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	 Промежуточное соединение-45	B	 Промежуточное соединение-192	FA: *m/z* = 375,2 (M+H)
2	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-44	B	 Промежуточное соединение-193	FA: *m/z* = 265,1 (M+H)

3	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-46	A	 Промежуточное соединение-194	FA: *m/z* = 280,1 (M+H)
4	 Промежуточное соединение-39	A	 Промежуточное соединение-195	FA: *m/z* = 281,0 (M+H)
5	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-41	A	 Промежуточное соединение-196	FA: *m/z* = 296,2 (M+H)
6	 Промежуточное соединение-2,	A	 Промежуточное соединение-197	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,72 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,37 (с,

				1H), 5,32 (дд, J = 12,4, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 12,4, 1,4 Гц, 1H).
7	 Промежуточное соединение-40	A	 Промежуточное соединение-198	ЖХМС: (FA) M+1 315,0
8	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-40	A	 Промежуточное соединение-199	ЖХМС: (FA) M+1 329,2
9	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-43	A	 Промежуточное соединение-200	ЖХМС: (FA) M+1 337,0

Пример 99. 5-Хлор-4-(7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-201



Стадии 1 и 2. 2-(4-{[5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил](гидрокси)-метил}-6-хлорпиридин-3-ил)этанол.

Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 98, стадии 1 и 2 начинали с промежуточное соединение-6 и Промежуточное соединение-42. Стадию 3 выполняли следующим образом.

Стадия 3a. [5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил][2-хлор-5-(2-йодэтил)-пиридин-4-ил]метанол.

К раствору 2-(4-{[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил](гидрокси)метил}-6-хлорпиридин-3-ил)этанола (871,0 мг, 1,942 ммоль) в бензоле (22,8 мл) добавляли пиридин (475,6 мкл, 5,881 ммоль) и трифенилфосфин (771 мг, 2,94 ммоль), затем добавляли йод (0,518 г, 2,04 ммоль). Желтую смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой аргона в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой и водный слой экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным

раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, упаривали и очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексанав качестве элюента) с получением 1,003 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,61-6,58 (м, 1H), 6,39 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,86 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,72 (д, J=0,9 Гц, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,11-2,89 (м, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

ЖХМС (АА): 558,0 (M+1).

Стадия 3b. 1-[5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил]-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин.

К раствору [5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил][2-хлор-5-(2-йодэтил)-пиридин-4-ил]метанола (1,003 г, 1,796 ммоль) в эфире (27,8 мл) добавляли оксид серебра(I) (2,08 г, 8,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой аргона в течение 15 ч. Реакционную смесь затем перемешивали при кипении с обратным холодильником при 40°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и осадок промывали EtOAc. Фильтрат упаривали и очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексанав качестве элюента) с получением 707 мг (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,64-6,59 (м, 1H), 5,85-5,80 (м, 1H), 4,78-4,69 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

ЖХМС (АА): 430,1 (M+1).

Стадия 4a. [5-Хлор-4-(7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил)-2-тиенил]метанол.

К раствору 1-[5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-хлор-3-тиенил]-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридина (705 мг, 1,64 ммоль) в ТГФ (24,2 мл) под атмосферой аргона добавляли раствор TBAF гидрата (686,6 мг, 2,457 ммоль) в ТГФ (7,3 мл) и желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-75% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,350 г (68%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,62-6,57 (м, 1H), 5,85-5,80 (м, 1H), 5,59 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=5,8, 0,8 Гц, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,87-2,77 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 316,0 (M+1).

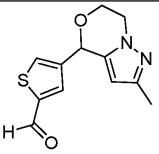
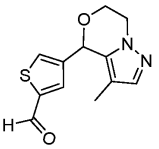
Стадия 4b. 5-Хлор-4-(7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору [5-хлор-4-(7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил)-2-тиенил]метанола (348,0 мг, 1,100 ммоль) в ДХМ (40,6 мл) добавляли MnO_2 (0,9568 г, 11,00 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч под атмосферой аргона. Смесь фильтровали через слой целита и осадок промывали EtOAc. Фильтрат упаривали in vacuo и сушили с получением 291 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

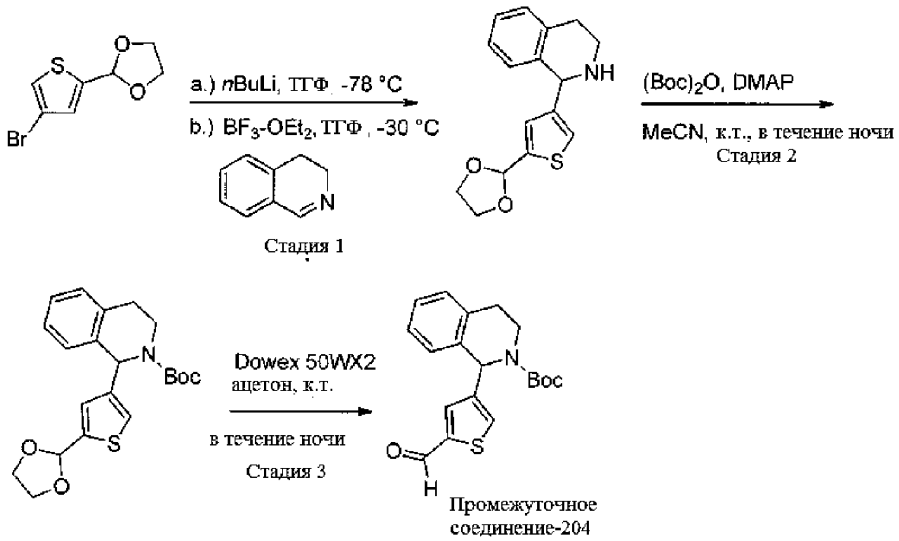
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,76 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,90-2,81 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 314,0 (M+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 99, исходя из соответствующих исходных соединений.

Пункт	Бромид, лактон (Исходные вещества)	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	Промежуточное соединение-4, Промежуточное соединение-47	 Промежуточное соединение-202	ЖХМС: (FA) M+1 249,0
2	Промежуточное соединение-4, Промежуточное соединение-48	 Промежуточное соединение-203	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,81 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 4,07 - 3,89 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).

Пример 100. 4-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-204



Стадия 1. 1-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Раствор 3,4-дигидроизохинолина (500 мг, 3,81 ммоль) в ТГФ (15,4 мл) охлаждали при -30°C. К данному раствору добавляли по каплям эфират трифторид бора (0,53 мл, 4,19 ммоль) при -30°C и смесь перемешивали в течение 20 мин. В отдельную 50-мл 2-горлую колбу добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (1,83 мл, 4,57 ммоль) при -78°C, затем добавляли раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (1,08 г, 4,57 ммоль) в ТГФ (10,0 мл). После 5 мин суспензию с литированным тиофеном добавляли к вышеуказанному раствору комплекса дигидроизохинолин BF_3-OEt_2 при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C и затем гасили добавлением воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-5% MeOH в ДХМ). Все фракции с R_f начиная от 0,1 до 0,25 на ТСХ (5% MeOH в ДХМ, нингидриновое пятно) объединяли с получением 513 мг смеси указанного в заголовке соединения и некоторых примесей в виде красного аморфного твердого вещества. Полученную смесь использовали в следующей сталии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил 1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

Неочищенную смесь из стадии 1, растворяли в MeCN (6,97 мл), к которой добавляли $(Boc)_2O$ (1,25 г, 5,72 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (2,33 мг, 19,1 мкмоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч реакцию гасили добавлением воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc 2×. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 393 мг (27% для 2 стадии) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,26-7,03 (м, 6H), 6,82 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,17-3,93 (м, 5H), 3,20-3,04 (м, 1H), 3,04-2,86 (м, 1H), 2,79-2,68 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 9H).

ЖХМС (FA): m/z = 388,3 (M+H).

Стадия 3 (условия реакции A, как в примере 100). трет-Бутил 1-(5-формил-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (393 мг, 1,01 ммоль) в ацетоне (7,72 мл) добавляли 500 мг Dowex 50WX-2-200 (H) (кислая смола) и смесь встряхивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр и остаточную смолу промывали ацетоном несколько раз. К фильтрату добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (25,0 мл) и смесь упаривали до половины объема in vacuo. Остаток разбавляли EtOAc, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 319 мг (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,84 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,30-7,07 (м, 5H), 6,48-6,23 (уш.с, 1H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 1H), 3,05-2,89 (м, 1H), 2,81-2,69 (м, 1H), 1,52 (с, 9H).

Альтернативные условия для стадии 3.

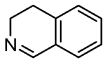
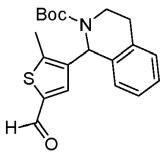
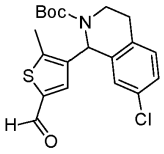
Условия реакции B (например, пункт 2, ниже): трет-Бутил 7-хлор-1-(5-формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

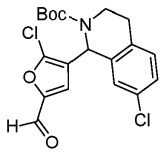
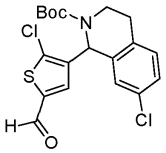
К раствору трет-бутил 7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (7,30 г, 16,7 ммоль) в метаноле (200 мл) и воды (20 мл) добавляли раствор HCl (4,00 мл, 130 ммоль) в метаноле (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ при перемешивании в течение 5 мин. MeOH удаляли in vacuo и полученную водную смесь разбавляли EtOAc, слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (4,55 г, 70%).

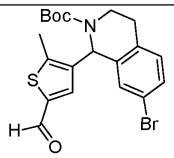
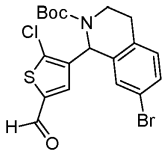
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,67 (с, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,18-3,06 (м, 1H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

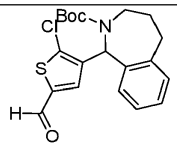
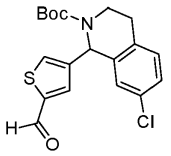
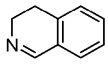
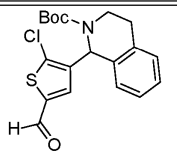
ЖХМС (AA): 414,2 (M+Na).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 100, исходя из соответствующих исходных соединений.

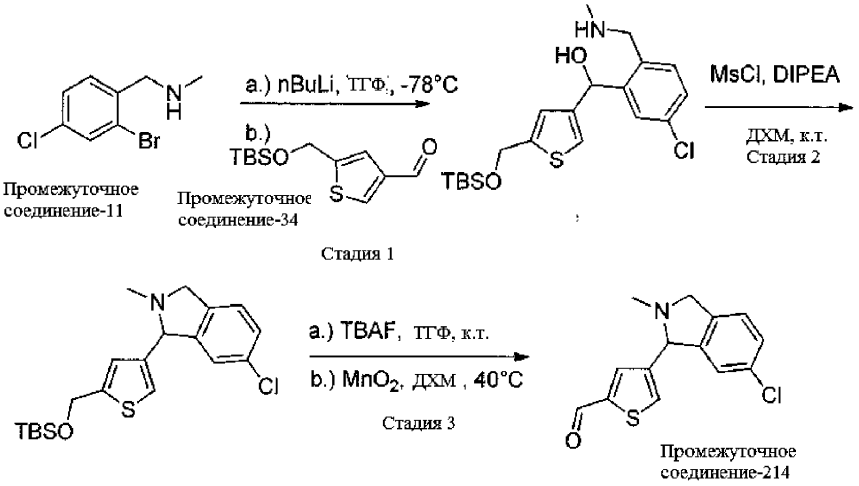
Пункт	Бромид, имин (Исходные вещества)	Условия реакции для Стадии 3	Продукт (Промежуточное соединение №)	Характеристики
1	Промежуточное соединение-1, 	A	 Промежуточное соединение-205	ЖХМС: (FA) M+1 358,2
2	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-50	B	 Промежуточное соединение-206	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,67 (с, 1H), 7,27 – 7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,98 – 6,94 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,18 – 3,06 (м, 1H), 3,05 – 2,93 (м, 1H), 2,82 – 2,73 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,50 (с, 9H). ЖХМС:

				(АА) M+Na 414,2
3	Промежуточное соединение-3, Промежуточное соединение-50	B	 Промежуточное соединение-207	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,48 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 – 6,97 (м, 2H), 6,18 (уш.с, 1H), 4,17 (уш.с, 1H), 3,27 – 3,15 (м, 1H), 3,01 – 2,89 (м, 1H), 2,83 – 2,72 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).
4	Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-50	A	 Промежуточное соединение-208	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,74 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,32 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,97 (д, J = 13,3 Гц,

				1H), 3,41 (с, 1H), 2,97 – 2,81 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).
5	Промежуточное соединение-1, Промежуточное соединение-51	B	 Промежуточное соединение-209	ЖХМС: (FA) M+1 438,3
6	Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-51	A	 Промежуточное соединение-210	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,60 (с, 1H), 7,28 (дд, *J* = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,26 – 3,17 (м, 1H), 2,87 (ддд, *J* = 16,4, 10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,73 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H),

				1,38 (с, 9H).
7	**Промежуточное соединение-2, Промежуточное соединение-52**	**A**	 **Промежуточное соединение-211**	Ротамерная смесь дает комплексный спектр ^{1}H ЯМР
8	**Промежуточное соединение-5, Промежуточное соединение-50**	Выполняется аналогичным образом, как в Пример 99, Стадия 4	 **Промежуточное соединение-212**	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,88 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,25 (дд, *J* = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,15 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,75 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).
9	**Промежуточное соединение-6,** 	Выполняется аналогичным образом, как в Пример 99, Стадия 4	 **Промежуточное соединение-213**	

Пример 101. 5-Хлор-4-(6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-214



Стадия 1. [5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]{5-хлор-2-[(метиламино)метил]-фенил}метанол.

К раствору бромида промежуточное соединение-11 (300,0 мг, 1,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям 2,50 М n-BuLi в гексане (1,02 мл, 2,56 ммоль) при -78°С в атмосфере аргона и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли по каплям раствор альдегида, Промежуточное соединение-34 (298 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при -78°С и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствором хлорида натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (24 г, элюируя 5% (5%MeOH:45%MeCN:48%ДХМ:2%NH_4OH) в ДХМ до 100% (5%MeOH:45%MeCN:48%ДХМ:2%NH_4OH), поток 35 мл/мин) с получением 166 мг (33%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,34-7,26 (м, 2Н), 7,16 (т, J=1,3 Гц, 1Н), 6,73 (с, 1Н), 5,90 (с, 1Н), 4,82 (д, J=0,8 Гц, 2Н), 3,72 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 3,64 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 2,35 (с, 3Н), 0,90 (с, 9Н), 0,07 (с, 6Н).

Стадия 2. 1-[5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]-6-хлор-2-метилизоиндолин.

К раствору [5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-3-тиенил]{5-хлор-2-[(метиламино)-метил]фенил}метанола (560 мг, 1,2 9 ммоль) в ДХМ (13,3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,34 мл, 1,94 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (155 мг, 1,36 ммоль) при 0°С в атмосфере аргона и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (24 г, элюируя 10% EtOAc вДХМ, поток 40 мл/мин) с получением 432 мг (85%) продукта в виде бесцветного масла.

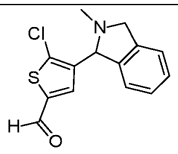
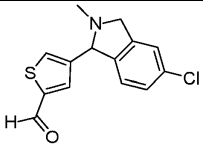
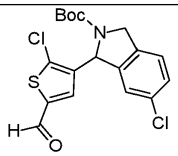
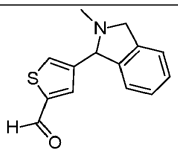
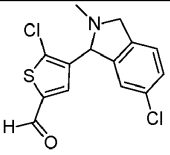
^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,41 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,27 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 4,81 (д, J=0,7 Гц, 2Н), 4,63 (с, 1Н), 4,22 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 3,63 (дд, J=13,1, 2,9 Гц, 1Н), 2,38 (с, 3Н), 0,86 (с, 9Н), 0,05 (с, 6Н).

Стадия 3. 5-Хлор-4-(6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

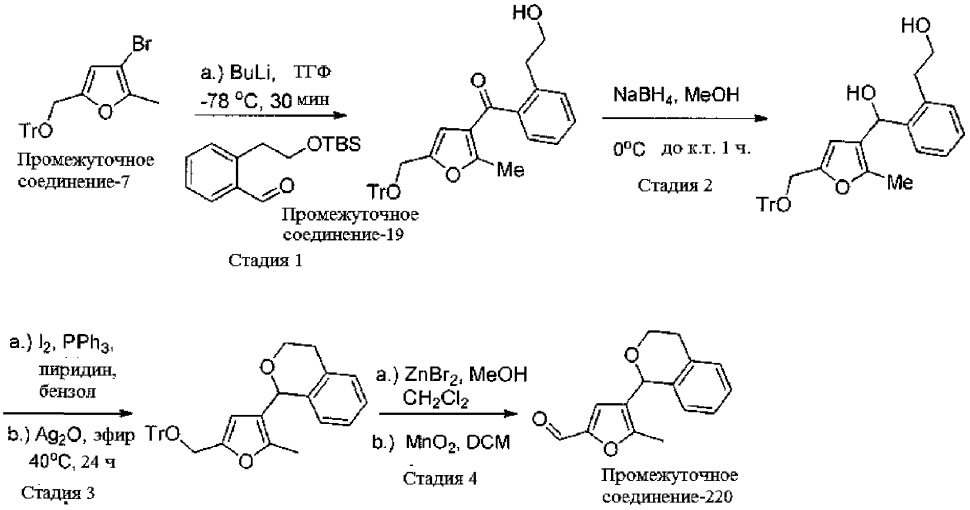
Стадия 3 проводилась по такому же способу, как описано в примере 99, стадия 4 из соответствующих исходных веществ.

ЖХМС (FA): 278,0 (М+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 101, исходя из соответствующих исходных соединений.

Пункт	Бромид, альдегид (Исходные вещества)	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	Промежуточное соединение-13, Промежуточное соединение-35	 Промежуточное соединение-215	ЖХМС: (FA) M+1 278,3
2	Промежуточное соединение-12, Промежуточное соединение-34	 Промежуточное соединение-216	ЖХМС: (FA) M+1 278,3
3	Промежуточное соединение-14, Промежуточное соединение-35	 Промежуточное соединение-217	ЖХМС: (FA) M+1 398,0
4	Промежуточное соединение-13, Промежуточное соединение-34	 Промежуточное соединение-218	
5	Промежуточное соединение-11, Промежуточное соединение-35	 Промежуточное соединение-219	ЖХМС: (FA) M+1 314,1

Пример 102. 4-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-2-фуральдегид, Промежуточное соединение-220



Стадии 1, 2 и 3. 1-{2-Метил-5-[(тритилокси)метил]-3-фурил}-3,4-дигидро-1H-изохромен.

Стадии 1-3 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 99, стадии 1-3 исходя из бромида, Промежуточное соединение-7, и альдегида, Промежуточное соединение-19.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,43-7,31 (м, 12H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,19-7,15 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,75 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,26 (с, 3H).

Стадия 4a. [4-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-2-фурил]метанол.

К раствору 1-{2-метил-5-[(тритилокси)метил]-3-фурил}-3,4-дигидро-1H-изохромена (0,409 г, 0,841 ммоль) в ДХМ (5,26 мл, 82,0 ммоль) и метанола (0,876 мл, 21,6 ммоль) добавляли цинк дибромид (0,946 г, 4,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили вливанием в насыщенный раствор водного раствора $NaHCO_3$ и затем разбавляли Et_2O (50 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Проводили хроматографию (12 г колонка, 0-50% ЭА:гексан в качестве элюента) с получением 184 мг указанного в заголовке соединения.

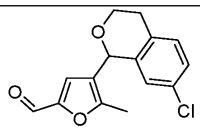
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,25-7,09 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,99-3,84 (м, 1H), 3,19-3,05 (м, 1H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,59 (т, J=6,1 Гц, 1H).

Стадия 4b. 4-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-2-фуральдегид.

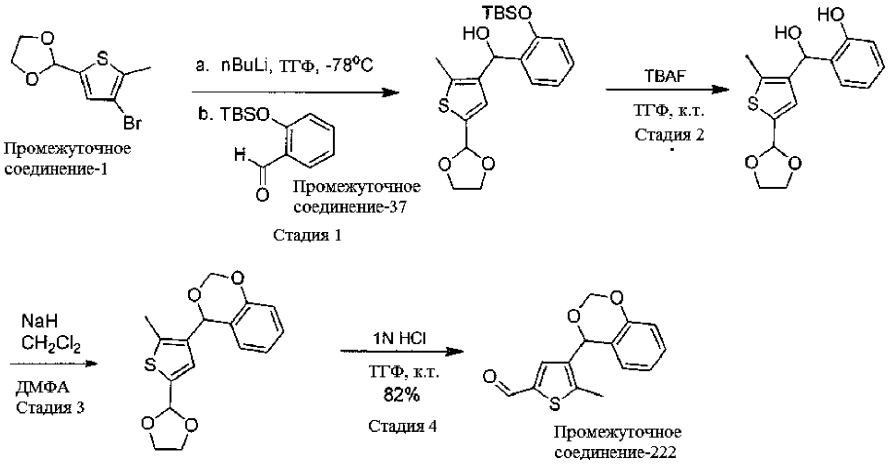
Стадия 4b проводилась по такому же способу, как описано в примере 99, стадия 4b, исходя из вышеприведенных исходных веществ с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,48 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,45 (с, 3H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 102, исходя из соответствующих исходных соединений.

Пункт	Бромид, альдегид (Исходные вещества)	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	Промежуточное соединение-7, Промежуточное соединение-15	 Промежуточное соединение-221	ЖХМС: (FA) M+1 314,1

Пример 103. 4-(4H-1,3-Безодиоксин-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-222



Стадии 1 и 2. 2-{[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил](гидрокси)метил}фенол.

Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 97, стадии 1 и 2 исходя из бромида, Промежуточное соединение-1, и альдегида, Промежуточное соединение-37.

ЖХМС (FA): m/z = 293,1 (M+H).

Стадия 3. 4-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-4H-1,3-бензодиоксин.

В закрывающийся реакционный сосуд к раствору 2-{[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил](гидрокси)метил}фенола (1,45 г, 4,96 ммоль) в ДХМ (30,4 мл, 475 ммоль) и ДМФА (60,8 мл, 786 ммоль) добавляли NaH 60% в минеральном масле (0,800 г, 20,0 ммоль). Сосуд закрывали и смесь нагревали при перемешивании при температуре бани 35°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. раствор аккуратно выливали в 150 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и разбавляли 100 мл ДХМ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 1× ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывали 2× насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (1,94 г), который использовали без дополнительной очистки.

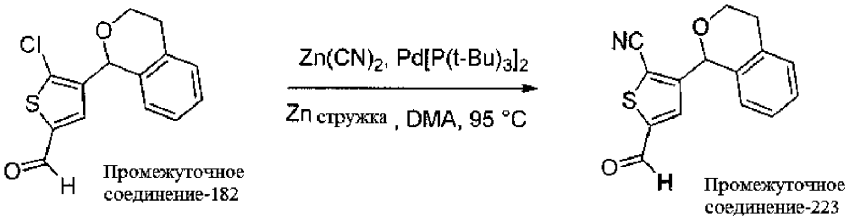
ЖХМС (FA): m/z = 305,0 (M+H).

Стадия 4. 4-(4H-1,3-Безодиоксин-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

Стадия 4 проводилась по такому же способу, как описано в примере 97, стадия 4 исходя из вышеприведенных исходных веществ.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,74 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 2,64-2,58 (м, 3H).

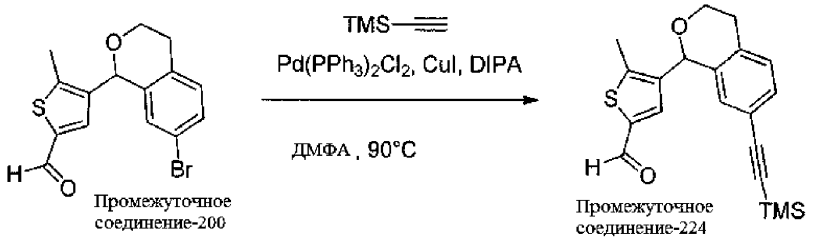
Пример 104. 3-(3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-формилтиофен-2-карбонитрил, Промежуточное соединение-223



В пробирку для микроволнового нагрева помещали альдегид, Промежуточное соединение-182 (1,25 г, 4,48 ммоль), N,N-диметилацетамид (15 мл), цианид цинка (0,395 г, 3,36 ммоль) и стружку цинка (58,6 мг, 0,897 ммоль), а затем дегазировали пропусканием азота. В пробирку добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (229 мг, 0,448 ммоль), сосуд закрывали и реакционную смесь нагревали в 90°C масляной бане в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке, элюируя градиентом смесью изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены, 609 мг (40%).

ЖХМС (AA): 270,0 (M+1).

Пример 105. 5-Метил-4-{7-[(триметилсилил)этинил]-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил}тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-224

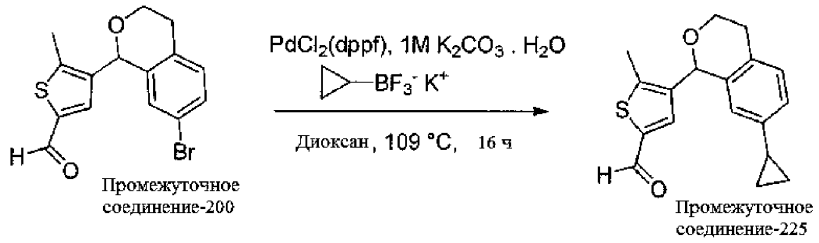


Промежуточное соединение-200 | Промежуточное соединение-224

В 100-мл круглодонную колбу помещали бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (208,1 мг, 0,2965 ммоль), йодид меди(I) (56,47 мг, 0,2965 ммоль) и трифенилфосфин (311,1 мг, 1,186 ммоль). К смеси добавляли раствор бромида, Промежуточное соединение-200 (2,0 г, 5,9 ммоль) в ДМФА (20,1 мл), затем добавляли N,N-диизопропиламин (20,1 мл). К смеси добавляли (триметилсилил)ацетилен (1,257 мл, 8,896 ммоль) с помощью шприца и реакционную смесь нагревали при перемешивании при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (60 мл). Органический слой промывали 0,5н. HCl, затем добавляли раствор 1н. LiCl, а затем сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO, элюируя 0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 1,9 г (90%) желаемого соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,72 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 1H), 2,87-2,76 (м, 1H), 0,21 (с, 9H).

Пример 106. 4-(7-Циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-225



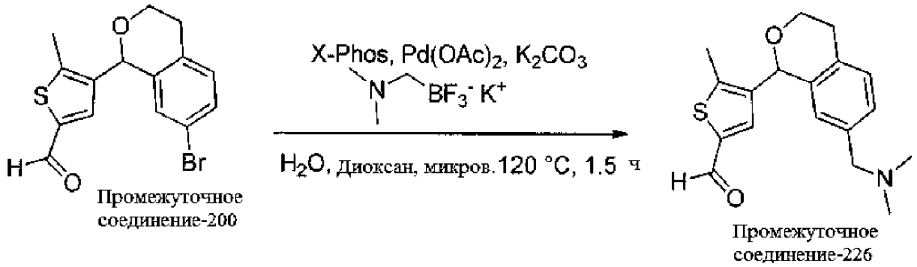
Промежуточное соединение-200 | Промежуточное соединение-225

В 500-мл круглодонную колбу помещали бромид, Промежуточное соединение-200 (1,5 г, 4,4 ммоль), калий циклопропилтрифторборат (1,32 г, 8,90 ммоль), 1,00 М калий карбоната в воде (13,3 мл, 13,3 ммоль), комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с дихлорметаном (1:1) (363 мг, 0,445 ммоль) и 1,4-диоксан (40,0 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали ISCO хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя 0-40% EtOAc в гексане с получением 921 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,72 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,12-3,02 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,80-1,72 (м, 1H), 0,93-0,85 (м, 2H), 0,62-0,50 (м, 2H).

ЖХМС (FA): m/z 299,5 (M+1).

Пример 107. 4-{7-[(Диметиламино)метил]-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил}-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-226



Промежуточное соединение-200 | Промежуточное соединение-226

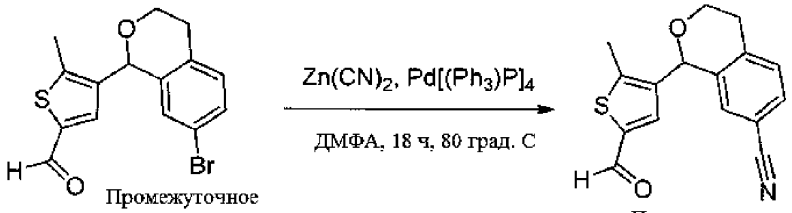
Раствор бромида, Промежуточное соединение-200 (880 мг, 2,6 ммоль), палладий(II) ацетата (10 мг, 0,05 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (45 мг, 0,094 ммоль), калий [(диметиламино)метил](трифтор)бората (1-) (645,87 мг, 3,9142 ммоль) и карбоната калия (720 мг, 5,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воды (10 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником

в течение 16 ч под атмосферой аргона. Реакционную смесь оставляли охлаждаться при комнатной температуре и летучие вещества удаляли in vacuo. Полученную водную смесь экстрагировали 2× EtOAc и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO, элюируя используя 0-20% MeOH в ДХМ с получением 741 мг (90%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,69 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21-7,10 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 3,40 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,28 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,19 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z 316,0 (M+1).

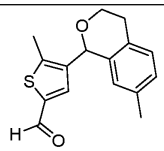
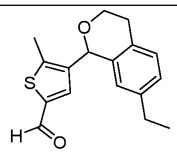
Пример 108. 1-(5-Формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-дигидро-1H-изохромен-7-карбонитрил, Промежуточное соединение-227



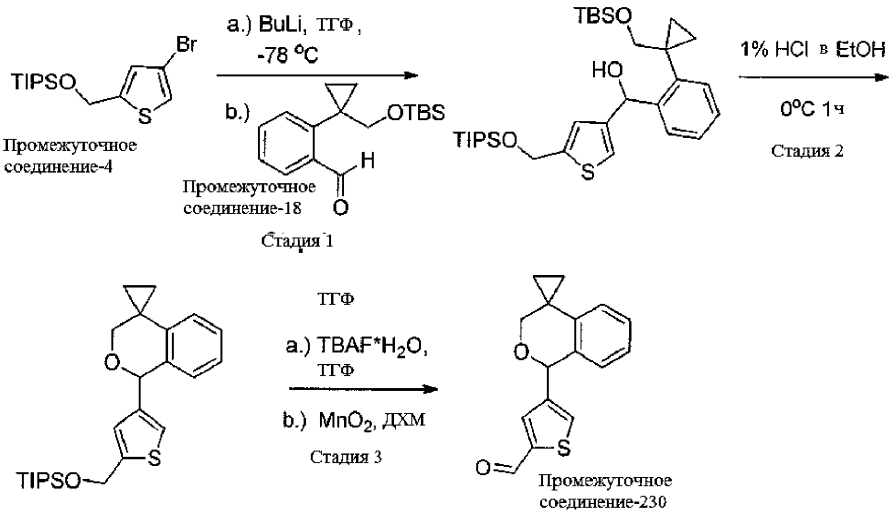
В пробирку для микроволнового нагрева помещали бромид, Промежуточное соединение-200 (2,00 г, 5,93 ммоль), ДМФА (7 мл) и цианид цинка (0,42 г, 3,6 ммоль) и сосуд дегазировали пропусканием азота через смесь. Затем добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,548 г, 0,474 ммоль), сосуд закрывали и смесь нагревали в 80°C масляной бане в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$, слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,27 г, 76%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,76 (с, 1H), 7,57-7,47 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,33-4,15 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,27-3,12 (м, 1H), 3,00-2,83 (м, 1H), 2,60 (с, 3H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше исходя из цинкорганического реагента на стадии 2, используя перечисленные растворитель и температуру.

Стадия 2 цинкорганическое соединение, растворитель, температура	Продукт	Данные ЖХ/МС
Хлорид метилцинка, ТГФ, 60 °C	 Промежуточное соединение-228	ЖХМС (FA): m/z 273,1 (M+1)
Диэтилцинк, ТГФ, 60 °C	 Промежуточное соединение-229	ЖХМС (FA): m/z 287,1 (M+1)

Пример 109. 4-(1'H-Спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-230

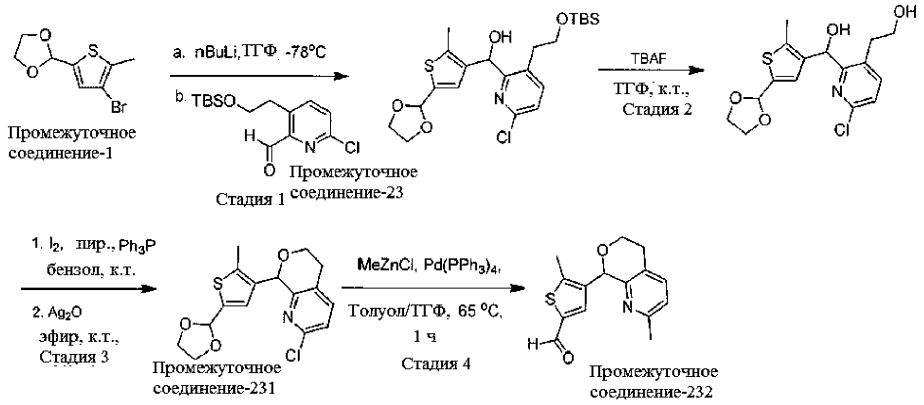


Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 96, стадии 1 и 2 исходя из бромида, Промежуточное соединение-4,и альдегида, Промежуточное соединение-18, используя 1% HCl в этаноле вместо ТФК для стадии 2.

Стадия 3 проводилась по такому же способу, как описано в примере 99, стадия 4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,88 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,86 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,79-3,65 (м, 2H), 1,14-1,04 (м, 2H), 1,00-0,91 (м, 2H).

Пример 110. 2-Хлор-8-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин, Промежуточное соединение-231, и 5-метил-4-(2-метил-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-232



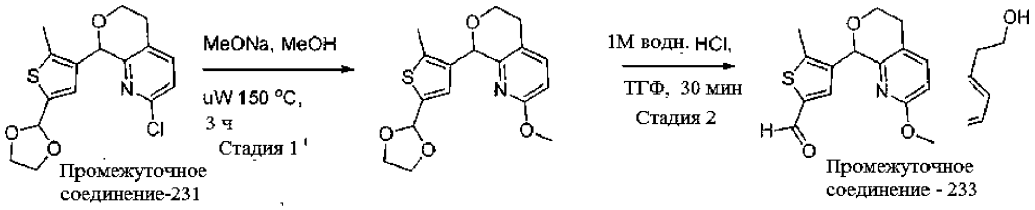
Стадии 1-3 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 97, стадии 1-3 исходя из бромида, Промежуточное соединение-1, и альдегида, Промежуточное соединение-23, с получением 2-хлор-8-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин, Промежуточное соединение-231.

Стадия 4 выполнялась следующим образом.

В 100-мл круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником, к раствору хлорпиридина, Промежуточное соединение-231 (569 мг, 1,68 ммоль) в ТГФ (12,0 мл) в атмосфере аргона добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (195 мг, 0,17 ммоль), затем добавляли 2,0 M MeZnCl в растворе ТГФ (1,68 мл, 3,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. Затем к реакции добавляли толуол (6,00 мл, 56,3 ммоль) и смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч, в течение чего образовывался черный осадок. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия и EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита и слои разделяли. Органический слой упаривали in vacuo, остаток разбавляли 1M HCl и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (40 г ISCO 30% EtOAc в смеси изомеров гексана изократическая смесь) с получением 415 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,71 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,84 (д.кв., J=11,6, 4,1 Гц, 1H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Пример 111. 4-(2-Метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-233



Стадия 1. 8-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-2-метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин

Суспензию хлорпиримидина, Промежуточное соединение-231, (914 мг, 2,70 ммоль) и метоксида натрия (731 мг, 13,5 ммоль) в метаноле (12,0 мл, 296 ммоль) продували аргоном, закрывали и перемешивали при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl, водой и ДХМ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (80 г колонка, 20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,762 г, 85%).

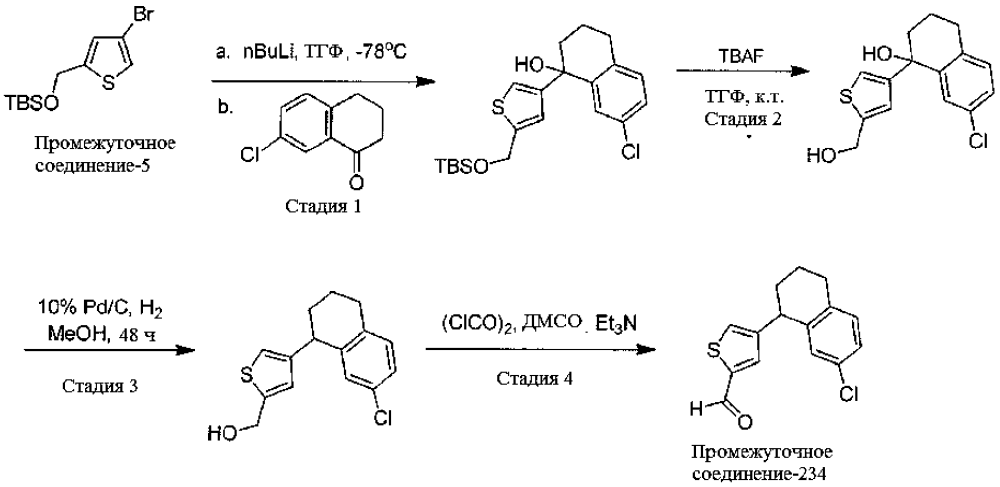
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,56 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,16-3,90 (м, 5H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 1H), 2,53 (с, 3H).

Стадия 2. 4-(2-Метокси-5,8-дигидро-6H-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

Стадия 4 проводилась по такому же способу, как описано в примере 97, стадия 4 исходя из вышеприведенного исходного вещества с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,70 (с, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 6,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,22-4,13 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

Пример 112. 4-(7-Хлор-1,2,3-тетрагидронафтален-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-234



Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 97, стадии 1 и 2 исходя из бромида, Промежуточное соединение-5, и коммерчески доступного 7-хлор-1-тетралона.

Стадии 3 и 4 выполнялись следующим образом.

Стадия 3. [4-(7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-2-тиенил]метанол.

Во флакон Парра помещали [4-(7-хлор-3,4-дигидронафтален-1-ил)-2-тиенил]метанол (продукт стадии 2 выше, 0,512 г, 1,74 ммоль) и метанол (100 мл) и содержимое дегазировали пропусканием азота. Добавляли 10% палладий на угле (0,250 г), сосуд вакуумировали и заполняли водородом и смесь перемешивали под атмосферой водорода при 53 фунтов/кв.дюйм в течение 4. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Неочищенный остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения, 0,192 г (40%).

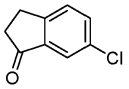
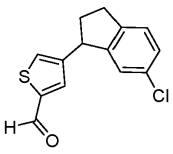
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,11-7,02 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 2H), 4,81-4,72 (м, 2H), 4,14-4,05 (м, 1H), 2,88-2,70 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H).

Стадия 4. 4-(7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

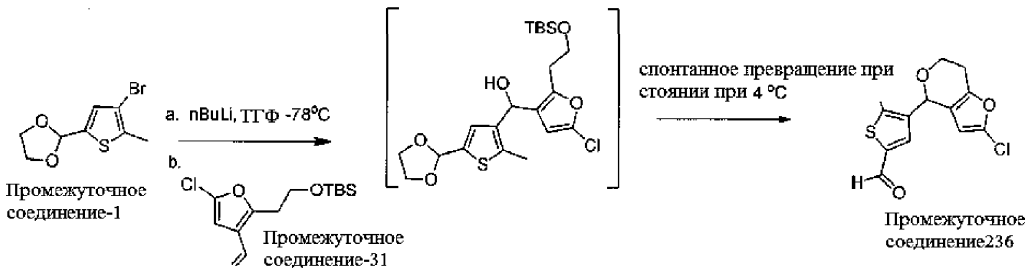
В 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ДХМ (4,89 мл) и оксалил хлорид (0,182 мл, 2,15 ммоль) и содержимое охлаждали до -60°C. По каплям при перемешивании добавляли диметил сульфоксид (0,333 мл, 4,69 ммоль), затем медленным потоком добавляли раствор [4-(7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-2-тиенил]метанола (0,545 г, 1,95 ммоль) в ДХМ (2,51 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -60°C. Добавляли триэтиламин (1,36 мл, 9,77 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$, слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученный остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,489 г, 90%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,89-9,81 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 2,91-2,74 (м, 2H), 2,20-2,06 (м, 1H), 1,97-1,69 (м, 3H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 112, исходя из соответствующих исходных соединений.

Бромид, кетон (Исходные вещества)	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
Промежуточное соединение-5, 	 Промежуточное соединение-235	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,52 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,08 - 2,96 (м, 1H), 2,96 - 2,83 (м, 1H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 2,19 - 2,05 (м, 1H).

Пример 113. 4-(2-Хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-236



4-(2-Хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

В просушенную 100-мл 3-горлую круглодонную колбу добавляли бромид, Промежуточное соединение-1, (459,7 мг, 1,845 ммоль) и ТГФ (7,19 мл). Раствор охлаждали до -78°C под атмосферой аргона. По каплям добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (0,7949 мл, 1,987 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Раствор альдегида, Промежуточное соединение-31, (410,0 мг, 1,419 ммоль) в ТГФ (1,80 мл) добавляли и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили водой и оставляли нагреваться до к.т. Двухфазную смесь экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением промежуточного соединения [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]-окси}этил)-5-хлор-3-фурил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-метанола (352 мг, 54%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,07 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,69 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,15-

4,07 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,30 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,02-2,85 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

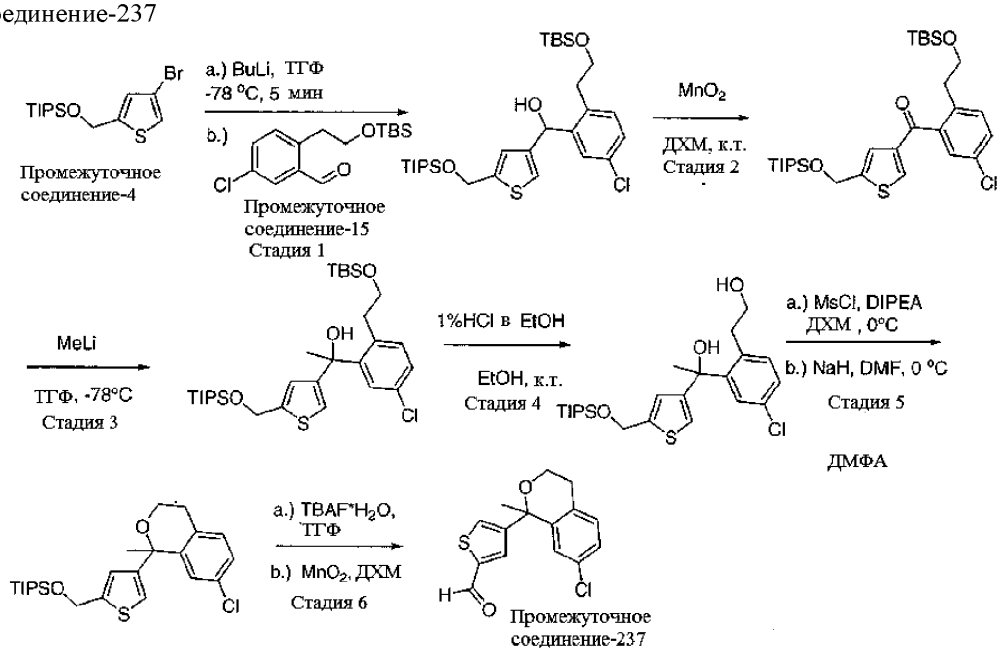
ЖХМС (АА): 441/443 (M+H).

Это промежуточное соединение хранили в холодильнике в течение 63 ч, в течение чего масло становилось оранжевым и ЖХ/МС анализ показал, что произошла спонтанная десилилизация, циклизация и снятие защитной группы ацеталя. Оранжевое масло очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 143 мг (36%) 4-(2-хлор-6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиран-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегида в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,75 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

ЖХМС (АА): 283,0/285,0 (M+H).

Пример 114. 4-(7-Хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-237



Стадия 1 проводилась по такому же способу, как описано в примере 98, стадия 1 исходя из бромида промежуточное соединение-4 и альдегида промежуточное соединение-15 с получением [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил](5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)метанола.

Стадии 2-6 выполнялись следующим образом.

Стадия 2. [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил](5-{[(триизопропилсилил)-окси]метил}-3-тиенил)метанон.

К раствору [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил](5-{[(триизопропилсилил)-окси]метил}-3-тиенил)метанола (950 мг, 1,67 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MnO_2 (1,45 г, 16,7 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (80 г, элюируя 0% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 3мин, затем градиентом 5% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 50 мл/мин) с получением 722 мг (76%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,33 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,97 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,64 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,73 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,21-1,09 (м, 3H), 1,05 (д, J=6,7 Гц, 18H), 0,76 (с, 9H), -0,13 (с, 6H).

Стадия 3. 1-[2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил]-1-(5-{[(триизопропил-силил)окси]метил}-3-тиенил)этанол.

К раствору [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил](5-{[(триизопропилсилил)-окси]метил}-3-тиенил)метанона (720 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по каплям 1,6 M MeLi в растворе Et_2O (0,87 мл, 1,40 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением воды (80 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (40 г, элюируя 5% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 40 мл/мин) с получением 351 мг (47%) продукта в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,56 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,2 Гц,

1H), 7,09 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,39 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,72 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,78 (с, 3H), 1,18-1,03 (м, 3H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 18H), 0,80 (с, 9H), -0,09 (с, 6H).

Стадия 4. 1-[5-Хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)этанол.

К раствору 1-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил]-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)этанола (340 мг, 0,58 ммоль) в EtOH (5,0 мл, 85,6 ммоль) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (5,00 мл, 0,60 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду и водную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (24 г, элюируя 20% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 40 мл/мин) с получением 218 мг (80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,53 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,14-1,03 (м, 3H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 18H).

Стадия 5. {[4-(7-Хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)-2-тиенил]метокси}(триизопропил)-силан.

К раствору 1-[5-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-1-(5-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-3-тиенил)этанола (180 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (32,7 мкл, 0,42 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток растворяли в ДМФА (2,0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. NaH 60% в минеральном масле (30,7 мг, 0,77 ммоль) добавляли к раствору до 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (24 г, элюируя 0% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 2 мин, затем градиентом 10% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 15 мин, поток 40 мл/мин) с получением 68 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

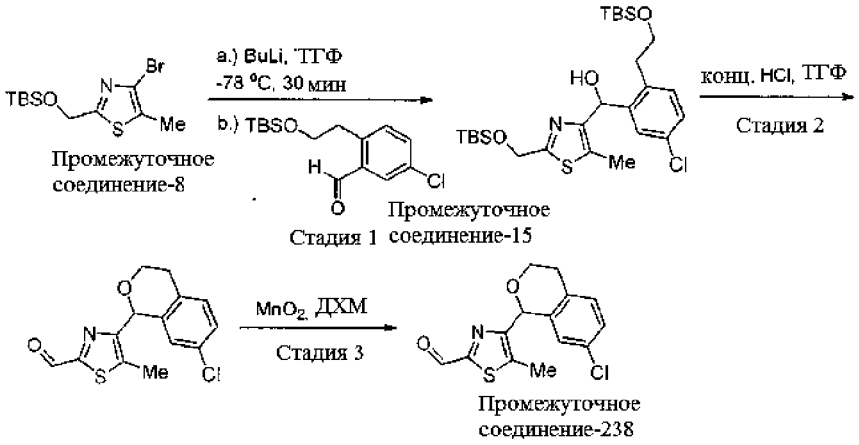
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,20-7,12 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,91 (д, J=0,8 Гц, 2H), 3,87 (ддд, J=11,6, 5,9, 3,0 Гц, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 2,99 (ддд, J=16,2, 10,2, 6,0 Гц, 1H), 2,64 (дт, J=16,4, 3,3 Гц, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,19-1,10 (м, 3H), 1,07 (д, J=6,1 Гц, 18H).

Стадия 6. 4-(7-Хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

Стадия 6 проводилась по такому же способу, как описано в примере 35, стадия 4 с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 3,93 (ддд, J=11,6, 5,7, 3,4 Гц, 1H), 3,70-3,59 (м, 1H), 3,01 (ддд, J=15,9, 9,8, 5,8 Гц, 1H), 2,69 (дт, J=16,4, 3,6 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H).

Пример 115. 4-(7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-238

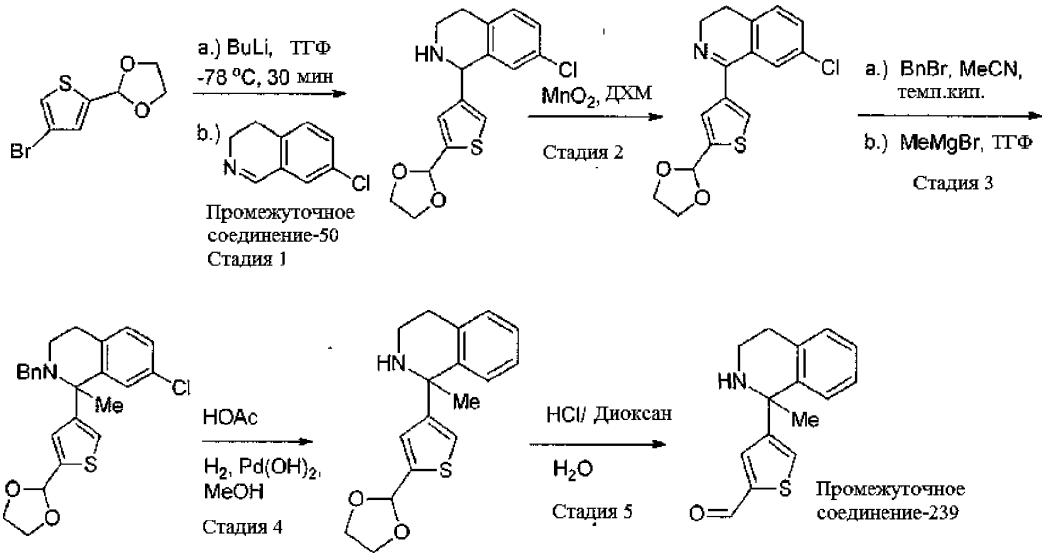


Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 96, исходя из бромида промежуточное соединение-8 и альдегида промежуточное соединение-15 используя HCl/ТГФ вместо ТФК для стадии 2.

Стадия 3 проводилась по такому же способу, как описано в пример 99, стадия 4b, с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,78 (с, 1H), 7,26 (д, J=1,0 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,57 (с, 3H).

Пример 116. 4-(1-Метил-1,2,3-тетрагидроизохинолин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-239



Стадии 1 и 2. 7-Хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин.

Стадия 1 проводилась по такому же способу, как описано в примере 100, стадия 1, исходя из 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана и имина, Промежуточное соединение-50, в качестве исходного вещества.

Стадия 2 проводилась по такому же способу, как описано в примере 99, стадия 4b.

ЖХМС (FA): 320(M+1).

Стадия 3. 2-Бензил-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору 7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолина (0,173 г, 0,541 ммоль) в CH_3CN (20,0 мл, 383 ммоль) добавляли бензил бромид (0,120 г, 0,703 ммоль) и раствор перемешивали при кипении в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток суспендировали в ТГФ (30,0 мл, 3,70E2 ммоль). 3,00 М метилмагний бромид в эфире (0,541 мл, 1,62 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Гасили вливанием в 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl, затем экстрагировали 30 мл EtOAc два раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-колонки (40 г, элюент 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (0,143 г, 62%).

ЖХМС (AA): 426 (M+1).

Стадия 4. 1-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору 2-бензил-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,722 г, 1,69 ммоль) в метаноле (40,0 мл, 987 ммоль) и уксусной кислоты (1,00 мл, 17,6 ммоль) добавляли 0,20 г 20% гидроксид палладия и реакционную смесь перемешивали под атмосферой водорода (давление баллона) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-колонки (40 г, элюент 20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, 24%).

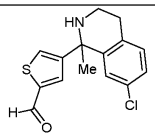
ЖХМС (AA): 302 (M+1).

Стадия 5. (1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

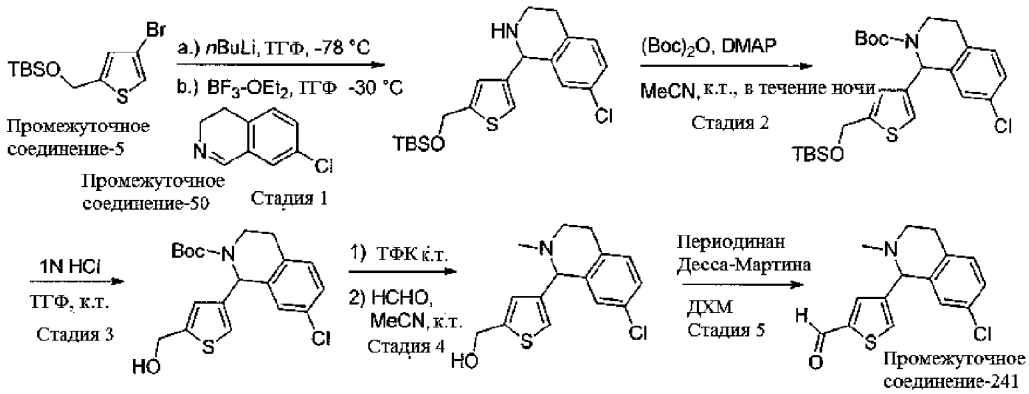
К раствору 1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,1108 г, 0,3676 ммоль) в воде (1,0 мл, 56 ммоль) добавляли толуолсульфоновую кислоту (15,0 мл, 93,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали дважды 20 мл ДХМ. Объединенные органические слои промывали 20 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$, затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 80% выход).

ЖХМС (AA): 258 (M+1).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 116, за исключением того, что стадия 4 не проводилась.

Пункт	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	 Промежуточное соединение-240	ЖХМС (АА) M+1 292

Пример 117. 4-(7-Хлор-2-метил-1,2,3-тетрагидроизохинолин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-241



Стадии 1-3. трет-Бутил 7-хлор-1-[5-(гидроксиметил)-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 100, стадии 1 и 2, исходя из промежуточное соединение-5 и имина, Промежуточное соединение-50.

Стадия 3 проводилась по такому же способу, как описано в примере 97, стадия 4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,14-7,02 (м, 3H), 6,78-6,72 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

Стадия 4. [4-(7-Хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-2-тиенил]метанол.

Раствор трет-бутил 7-хлор-1-[5-(гидроксиметил)-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (220 мг, 0,58 ммоль) в ТФК (4,00 мл, 51,9 ммоль) перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем упаривали in vacuo. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом и сушили под высоким вакуумом в течение 2 ч. Остаток растворяли в CH_3CN (5,0 мл), после чего добавляли 10 М формальдегида в водном растворе (0,24 мл, 2,90 ммоль), затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (246 мг, 1,16 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (24 г, элюируя 1% MeOH в ДХМ до 10% MeOH в ДХМ, поток 40 мл/мин) с получением 150 мг (88%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,14-7,02 (м, 3H), 6,78-6,72 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

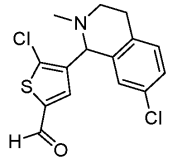
Стадия 5. 4-(7-Хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору [4-(7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-2-тиенил]метанола (145 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (314 мг, 0,74 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (24 г, элюируя 10% EtOAc в ДХМ в течение 5 мин, затем градиентом 30% EtOAc в ДХМ, поток 40 мл/мин) с получением 80 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

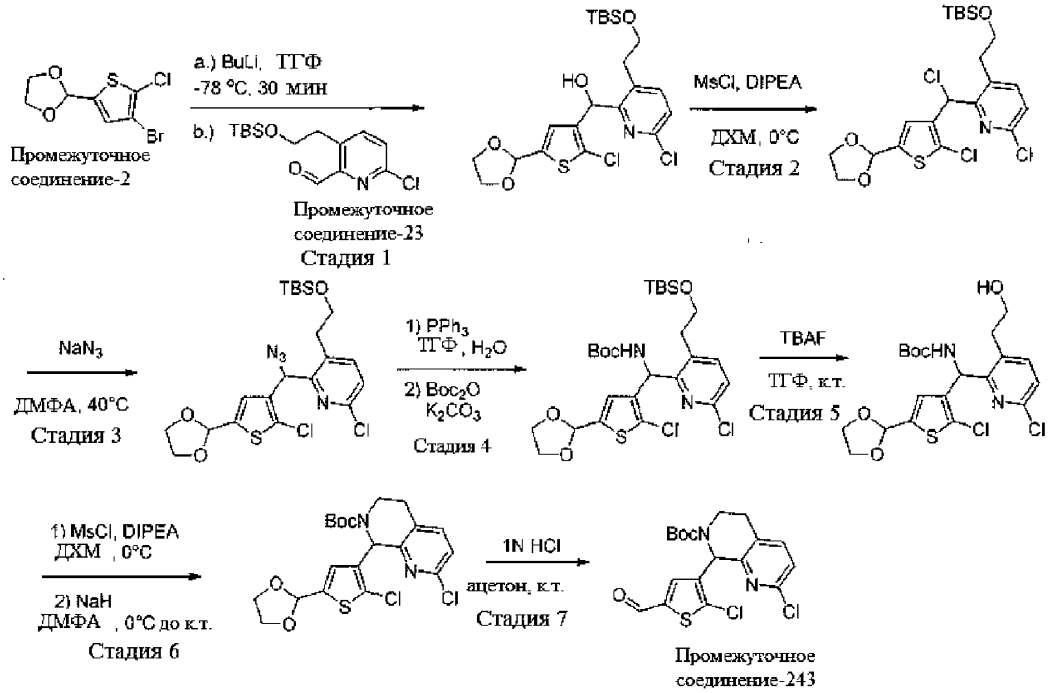
^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,83 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 292,3 (M+H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано в примере 117, исходя из бромида, Промежуточное соединение-6.

Пункт	Продукт (Промежуточное соединение №)	Данные ЖХ/МС
1	 Промежуточное соединение-242	ЖХМС (FA): m/z = 326,2 (M+H)

Пример 118. трет-Бутил 2-хлор-8-(2-хлор-5-формил-3-тиенил)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилат, Промежуточное соединение-243



Стадия 1. [3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлорпиридин-2-ил][2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанол.

Стадия 1 проводилась по такому же способу, как описано в примере 96, стадия 1, исходя из промежуточное соединение-2 и альдегида, Промежуточное соединение-23. Остальные стадии выполнялись следующим образом:

Стадия 2. 3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлор-2-{хлор[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}пиридин.

К раствору [3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлорпиридин-2-ил][2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метанола (270 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (6,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,83 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (44,7 мкл, 0,58 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (24 г, элюируя 10% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 40 мл/мин) с получением 231 мг (82%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,86 (дт, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 2,94 (т, J=5,7 Гц, 2H), 0,77 (с, 9H), -0,11 (с, 3H), -0,12 (с, 3H).

Стадия 3. 2-{Азидо[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}-3-(2-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}этил)-6-хлорпиридин.

К раствору 3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлор-2-{хлор[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}пиридина (225 мг, 0,44 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли азид натрия (43,1 мг, 0,66 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали раствором гексан:EtOAc (1:1) (3×50 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (24 г, элюируя 5% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 40 мл/мин) с получением 222 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,76 (дт, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 3,58 (дт, J=10,1, 6,7 Гц, 1H), 2,77 (т, J=6,2 Гц, 2H), 0,77 (с, 9H), -0,12 (с, 3H), -0,14 (с, 3H).

Стадия 4. трет-Бутил {[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлорпиридин-2-ил][2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}карбамат.

К раствору 2-{Азидо[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}-3-(2-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}этил)-6-хлорпиридина (1,52 г, 2,95 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли воду (2,00 мл, 111 ммоль), затем добавляли PPh_3 (850 мг, 3,24 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 11 ч. К смеси добавляли K_2CO_3 (611 мг, 4,42 ммоль), затем добавляли Boc_2O (965 мг, 4,42 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (80 г, элюируя 5% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 15 мин, затем градиентом 30% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 10 мин, поток 40 мл/мин) с получением 1,62 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,94-3,85 (м, 2H), 3,82-3,67 (м, 2H), 2,95-2,77 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 0,79 (с, 9H), -0,10 (с, 3H), -0,12 (с, 3H).

Стадия 5. трет-Бутил {[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил][6-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-пиридин-2-ил]метил}карбамат.

К раствору трет-бутил {[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-хлорпиридин-2-ил][2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]метил}карбамата (190 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли TBAF гидрат (108 мг, 0,387 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (12 г, элюируя 50% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 5 мин, затем градиентом 80% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 10 мин, поток 40 мл/мин) с получением 148 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,77 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,01-3,95 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,62-3,52 (м, 2H), 2,88-2,71 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 6. трет-Бутил 2-хлор-8-[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил {[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил][6-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-пиридин-2-ил]метил}карбамата (500 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,37 мл, 2,10 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (0,09 мл, 1,16 ммоль) до 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растворяли в ДМФА (7,0 мл), а затем NaH 60% в минеральном масле (63,1 мг, 1,58 ммоль) добавляли к раствору при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (Gold 40 г, элюируя 20% EtOAc в смеси изомеров гексана, поток 35 мл/мин) с получением 445 мг (93%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,15-4,04 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 1H), 2,94-2,83 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

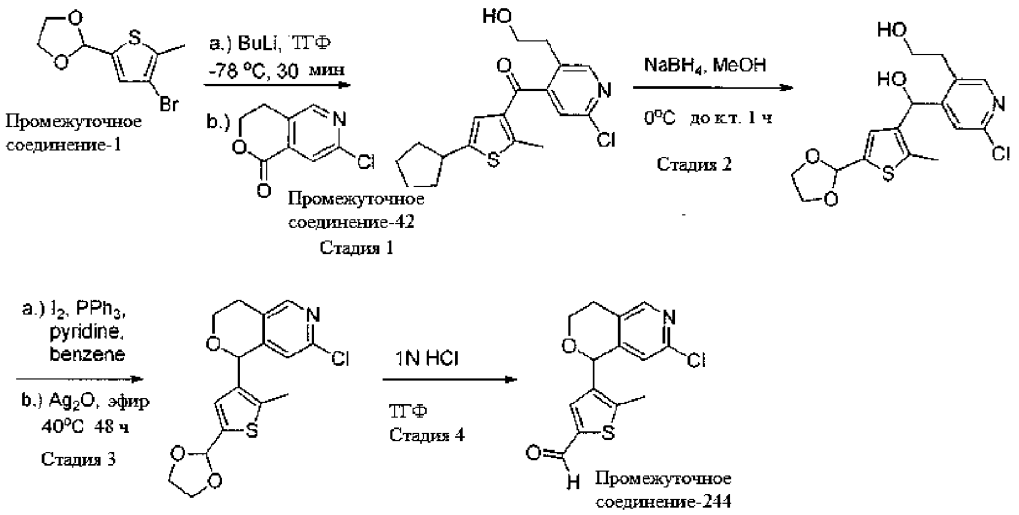
Стадия 7. трет-Бутил 2-хлор-8-(2-хлор-5-формил-3-тиенил)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 2-хлор-8-[2-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-тиенил]-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилата (470 мг, 1,03 ммоль) в ацетоне (18,8 мл) добавляли 1,0 М HCl в воде (5,00 мл, 5,00 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и смесь упаривали in vacuo. Полученную водную смесь переносили в делительную воронкуи экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (40 г, элюируя 30% EtOAc в смеси изомеров гексанав течение 10 мин, затем градиентом 50% EtOAc в смеси изомеров гексана в течение 10 мин,

поток 40 мл/мин) с получением 411 мг (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,72 (с, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 3,39-3,28 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Пример 119. 5-Хлор-4-(7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-244

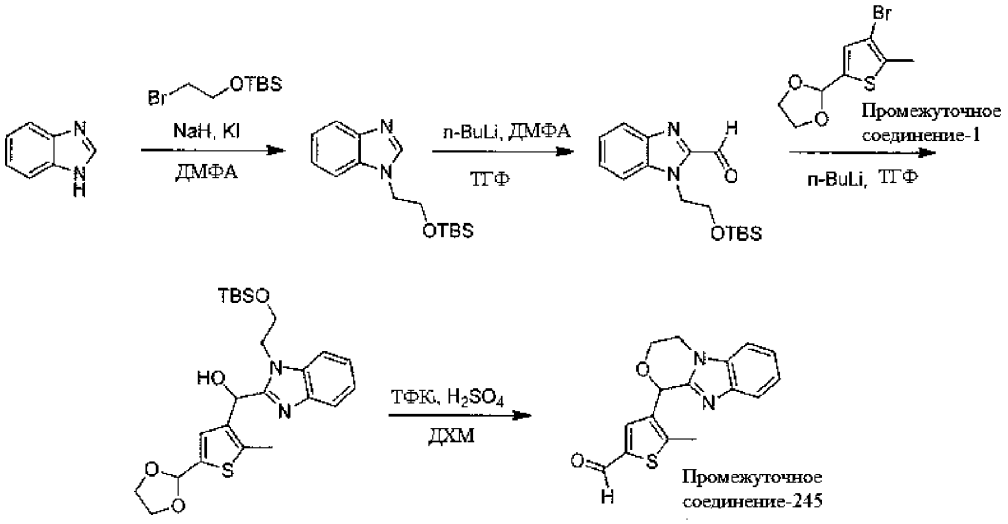


Стадии 1 и 2 выполнялись по такому же способу, как описано в примере 98, стадии 1 и 2 исходя из соответствующих исходных соединений, Промежуточное соединение-1 и Промежуточное соединение-42.

Стадии 3 и 4 выполнялись аналогичным образом как в примере 97, стадии 3 и 4, с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,74 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,10 (ддд, J=11,5, 5,5, 3,8 Гц, 1H), 3,87 (ддд, J=11,5, 9,3, 4,1 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J=15,2, 9,3, 5,5 Гц, 1H), 2,90-2,79 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

Пример 120. 4-(3,4-Дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-245



Стадия 1. 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-1H-бензимидазол.

В круглодонную колбу добавляли 1H-бензимидазол (0,802 г, 6,78 ммоль), растворяли в ДМФА (20,0 мл) и гидрид натрия (0,543 г, 13,57 ммоль) медленно добавляли к раствору до 0°C. Йодид калия (3,38 г, 20,35 ммоль) и (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (промежуточное соединение-1, 2,91 мл, 13,57 ммоль) добавляли к суспензии и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи. Для гашения реакционной смеси добавляли метанол (3 мл) и раствор выливали в воду. Раствор затем экстрагировали, используя EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали водой, сушили $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (40 г колонка, 30-100% EtOAc/гексан в течение 15 мин) с получением 1,15 г (61%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,11 (с, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 4,42 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,08 (т, J=5,2 Гц, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 2. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-1H-бензимидазол-2-карбальдегид.

В колбе растворяли 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-1H-бензимидазол (1,05 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (100,0 мл) и охлаждали до -78°C. Раствор 2,50 M n-BuLi в гексане (2,28 мл, 5,70 ммоль) добавляли с помощью шприца при -78°C. ДМФА (0,833 г, 11,39 ммоль) затем добавляли к раствору при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли уксусную кислоту (0,684 г, 11,39 ммоль) в 1 мл ТГФ для гашения реакции. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (80 г колонка, 0-50% EtOAc/Гексан) с получением 0,823 г (71%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,36 (с, 1H), 8,15 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=8,3, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 4,96 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,22 (т, J=5,3 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 3. [1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-1H-бензимидазол-2-ил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол.

Раствор 2,50 M n-BuLi в гексане (1,95 мл, 4,88 ммоль) добавляли к колбе и растворяли в ТГФ (60,0 мл). Смесь охлаждали до -78°C и к раствору быстро добавляли 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-1H-бензимидазол-2-карбальдегид (0,825 г, 2,71 ммоль), растворенный в ТГФ (10,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин, затем к раствору добавляли 2-(4-бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан (0,945 г, 3,79 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (40 г колонка, 0-100% EtOAc/Гексан в течение 15 мин) с получением 0,732 г (57%) указанного в заголовке соединения.

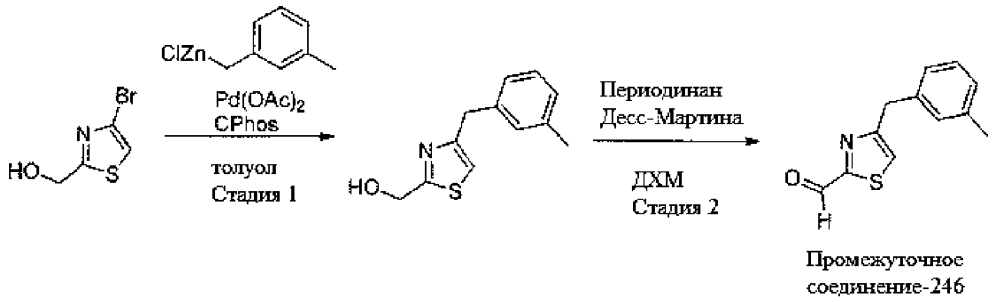
ЖХМС (FA): m/z = 475,2 (M+H).

Стадия 4. 4-(3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

[1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-1H-бензимидазол-2-ил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол (0,721 г, 1,52 ммоль) растворяли в ДХМ (3,0 мл). ТФК (10,0 мл, 130 ммоль) добавляли к раствору и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Затем 98% H_2SO_4 (4 мл) добавляли к реакции и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Раствор выливали в воду и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои промывалиа насыщенным раствором $NaHCO_3$ и органический слой упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (40 г колонка, 50-100% EtOAc/Гексан в течение 15 мин) с получением 0,187 г (41%) указанного в заголовке соединения.

ХМС (АА): m/z = 299,0 (M+H).

Пример 121. 4-(3-Метилбензил)-1,3-тиазол-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-246



Промежуточное соединение-246

Стадия 1. [4-(3-Метилбензил)-1,3-тиазол-2-ил]метанол.

В пробирку для реакции при микроволновом нагреве помещали (4-бромтиазол-2-ил)метанол (300 мг, 1,55 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (24,3 мг, 0,11 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис-(N,N-диметиламино)бифенил (CPhos) (74,3 мг, 0,17 ммоль) и содержимое растворяли в толуоле (5,0 мл). Данный реакционный сосуд продували аргоном и затем закрывали крышкой. К данной смеси добавляли по каплям 0,5 M 3-метилбензилцинк хлорида в ТГФ (7,73 мл, 3,87 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органический слой промывали 0,5н. HCl, затем добавляли воду и насыщенный раствор хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 94 мг (28%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого липкого масла.

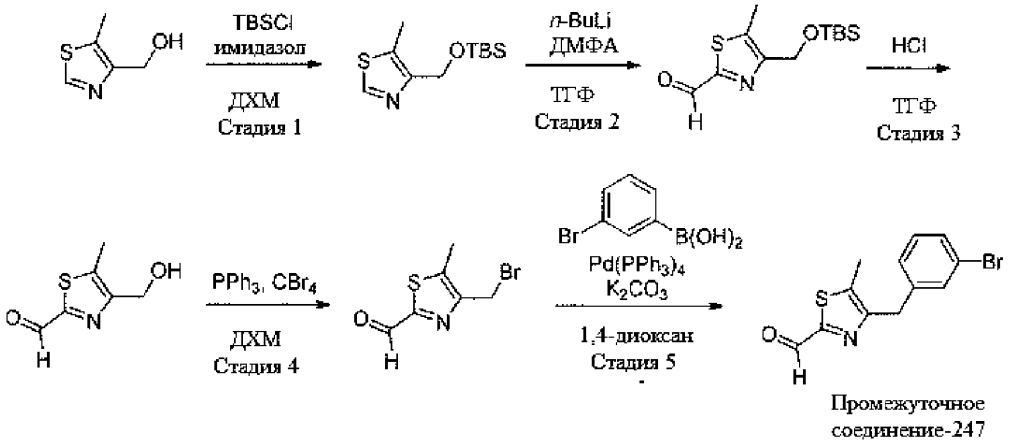
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,92 (д, J=4,7 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 2,59-2,50 (уш.с, 1H), 2,33 (с, 3H).

Стадия 2. 4-(3-Метилбензил)-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

К раствору [4-(3-метилбензил)-1,3-тиазол-2-ил]метанола (170 мг, 0,78 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (493 мг, 1,16 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над Na_2SO_4. Суспензию фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 157 мг (93%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,98 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 3H), 4,20 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).

Пример 122. 4-(3-Бромбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-247



Стадия 1. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-1,3-тиазол.

К раствору (5-метилтиазол-4-ил)метанола (431 мг, 3,34 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли имидазол (341 мг, 5,00 ммоль), затем добавляли TBSCl (553 мг, 3,67 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 0,5 М HCl и смесь экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 507 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,52 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Стадия 2. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

К раствору 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-1,3-тиазола (455 мг, 1,87 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли по каплям 2,50 М n-BuLi в гексане (0,79 мл, 1,96 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона и смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли ДМФА (0,16 мл, 2,06 ммоль) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 360 мг указанных в заголовке соединений в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,87 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Стадия 3. 4-(Гидроксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

К раствору 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегида (360 мг, 1,33 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли 3,0 М HCl (0,72 мл, 2,16 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 112 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,88 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,46-2,07 (уш.с, 1H).

Стадия 4. 4-(Бромметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

К раствору 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегида (542 мг, 3,45 ммоль) в ДХМ (15,0 мл) добавляли PPh_3 (1,09 г, 4,14 ммоль), затем добавляли CBr_4 (1,37 г, 4,14 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 493 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

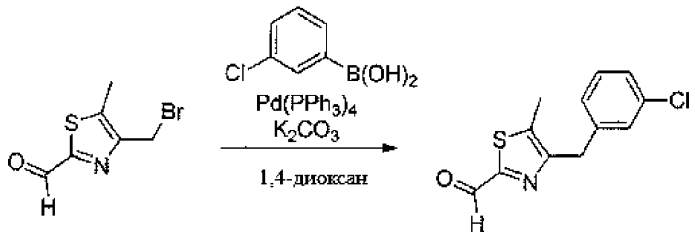
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,84 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 2,58 (с, 3H).

Стадия 5. 4-(3-Бромбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

Во флакон для реакции при микроволновом нагреве помещали 4-(бромметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид (493 мг, 2,24 ммоль), 3-бромфенилборную кислоту (562 мг, 2,69 ммоль), K_2CO_3 (619 мг, 4,48 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (129 мг, 0,11 ммоль). Во флакон добавляли 1,4-диоксан (16,4 мл), затем добавляли воду (3,3 мл) при комнатной температуре. После флакон закрывали крышкой в атмосфере аргона, реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин в масляной бане. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над Na_2SO_4. Суспензию фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента), затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 237 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (FA): m/z = 298,1 (M+H).

Пример 123. 4-(3-Хлорбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-248



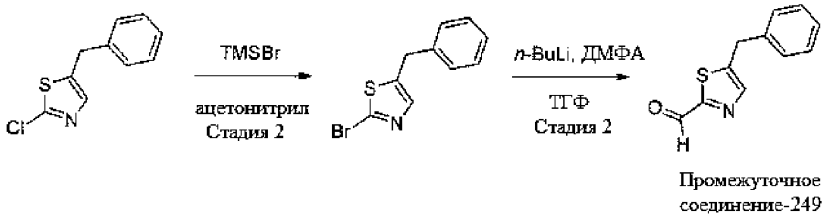
Промежуточное соединение-248

Стадия 1. 4-(3-Хлорбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

Во флакон для реакции при микроволновом нагреве помещали 4-(бромметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид (225 мг, 1,02 ммоль), 3-хлорфенилборную кислоту (192 мг, 1,23 ммоль), K_2CO_3 (283 мг, 2,05 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (59,1 мг, 0,05 ммоль). Во флакон добавляли 1,4-диоксан (7,5 мл), затем добавляли воду (1,5 мл) при комнатной температуре. После флакон закрывали крышкой в атмосфере аргона, реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над Na_2SO_4. Суспензию фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 151 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,87 (с, 1H), 7,24-7,17 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,50 (с, 3H).

Пример 124. 5-Бензил-1,3-тиазол-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-249



Промежуточное соединение-249

Стадия 1. 5-Бензил-2-бром-1,3-тиазол.

Бромтриметилсилан (2,20 мл, 17 ммоль) добавляли к раствору 5-бензил-2-хлор-1,3-тиазол (0,70 г, 3,30 ммоль) в MeCN (10,0 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение ночи. Растворитель затем удаляли с помощью ротора. Полученное твердое вещество промывали 1н. NaOH и и твердое вещество отфильтровывали. Осадок промывали водой, затем сушили в печи в течение ночи с получением 780 мг (92%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43-7,16 (м, 6H), 4,10 (с, 2H).

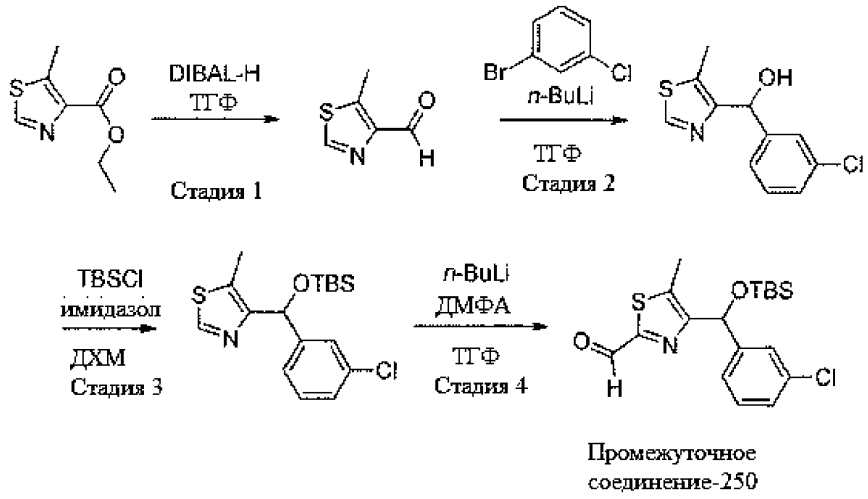
Стадия 2. 5-Бензил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

В раствор 5-бензил-2-бром-1,3-тиазола (250 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли по каплям 2,5 M n-BuLi в гексане (0,43 мл, 1,08 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона и полученный коричневый раствор выдерживали при -78°C в течение 30 мин. К смеси добавляли по каплям раствор ДМФА (0,76 мл, 9,84 ммоль) в ТГФ (1,00 мл). После 30 мин, реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Полученную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали. Смесь азбавляли водой и водный слой затем экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали зроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 157 мг (78%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,42-7,18 (м, 5H), 4,24 (с, 2H).

Пример 125. 4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-

карбальдегид, Промежуточное соединение-250



Промежуточное соединение-250

Стадия 1. 5-Метилтиазол-4-карбальдегид.

К раствору этил 5-метилтиазол-4-карбоксилата (794 мг, 5,05 ммоль) в ТГФ (21,6 мл) добавляли по каплям 1,0 M DIBAL-H в толуоле (5,56 мл, 5,56 ммоль) в атмосфере аргона при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (12,4 мл) при -78°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. Реакционную смесь выливали в 300 мл насыщенного раствора сегнетовой соли в воде и разбавляли EtOAc. Слои объединяли при перемешивании в течение 1 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 642 мг (54%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,22 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 2,83 (с, 3H).

Стадия 2. рац-(3-Хлорфенил)(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)метанол.

3-Хлорбромбензол (0,65 мл, 5,50 ммоль) в ТГФ (24 мл) охлаждали при -78°C в атмосфере аргона. К раствору добавляли по каплям 2,5 M n-BuLi в гексане (2,31 мл, 5,78 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться при -78°C в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор 5-метилтиазол-4-карбальдегида (350 мг, 2,75 ммоль) в ТГФ (12,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Полученную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 660 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,32-7,19 (м, 3H), 6,01 (с, 1H), 2,51 (с, 3H).

ЖХМС (FA): 241,9 (M+1).

Стадия 3. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-метил-1,3-тиазол.

К раствору рац-(3-хлорфенил)(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)метанола (372 мг, 1,55 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли имидазол (279 мг, 4,10 ммоль), затем добавляли TBSCl (257 мг, 1,71 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 549 мг (74%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

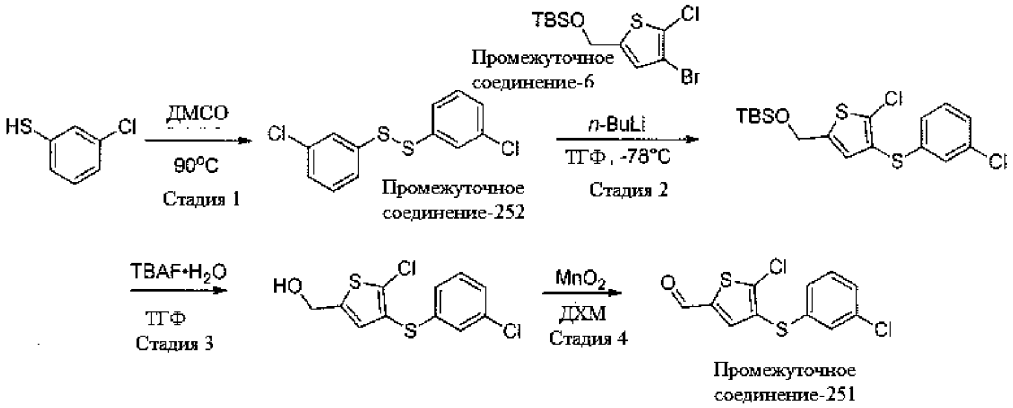
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,23 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (дт, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), -0,07 (с, 3H).

Стадия 4. рац-4-[{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-карбальдегид.

К раствору рац-4-[{[трет-бутил(диметил)силил]окси}(3-хлорфенил)метил]-5-метил-1,3-тиазола (405 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (0,48 мл, 1,20 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли ДМФА (0,10 мл, 1,29 ммоль) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 437 мг (87%) продукта в виде прозрачного бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,88 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 2,48 (с, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,10 (с, 3H), -0,05 (с, 3H).

Пример 126. 5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-251



Стадия 1. бис-(3-Хлорфенил)дисульфид, Промежуточное соединение-252.

Раствор 3-хлортиофенола (3,74 г, 25,8 ммоль) в ДМСО (1,83 мл, 25,8 ммоль) перемешивали и нагревали при 90°C в течение 4 ч под атмосферой аргона. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, промывали водой (2×), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 3,66 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61-7,56 (м, 2H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H).

Стадия 2. трет-Бутил({5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-2-тиенил}метокси)диметилсилан.

В 3-горлой 100-мл круглодонной колбе растворяли [(4-бром-5-хлор-2-тиенил)метокси](трет-бутил)диметилсилан (промежуточное соединение-6, 0,268 г, 0,784 ммоль) в ТГФ (6,700 мл) в атмосфере аргона и раствор охлаждали при -78°C. К раствору добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (0,345 мл, 0,862 ммоль) и желтый раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. К смеси добавляли бис-(3-хлорфенил)дисульфид (0,338 г, 1,18 ммоль) в минимальном количестве ТГФ и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь затем гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (100 мл) и реакционную смесь нагревали до к.т. Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученное желтое масло очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0% 5% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 454 мг неочищенного указанного в заголовке соединения в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,21-7,10 (м, 3H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 4,76 (д, J=1,0 Гц, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 3. {5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-2-тиенил}метанол.

К раствору трет-бутил({5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-2-тиенил}метокси)диметилсилана (496,0 мг, 1,223 ммоль) в ТГФ (18,1 мл) добавляли раствор TBAF гидрат (512,8 мг, 1,835 ммоль) в ТГФ (5,43 мл) при комнатной температуре и желтый раствор перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) и затем повторно очищали (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 273 мг (73%) указанного в заголовке соединения в виде мутного желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 5,72 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,8, 0,9 Гц, 2H).

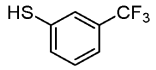
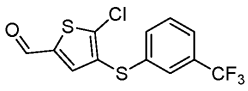
ЖХМС (АА): m/z = 272,9 (M-OH).

Стадия 4. 5-Хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]тиофен-2-карбальдегид.

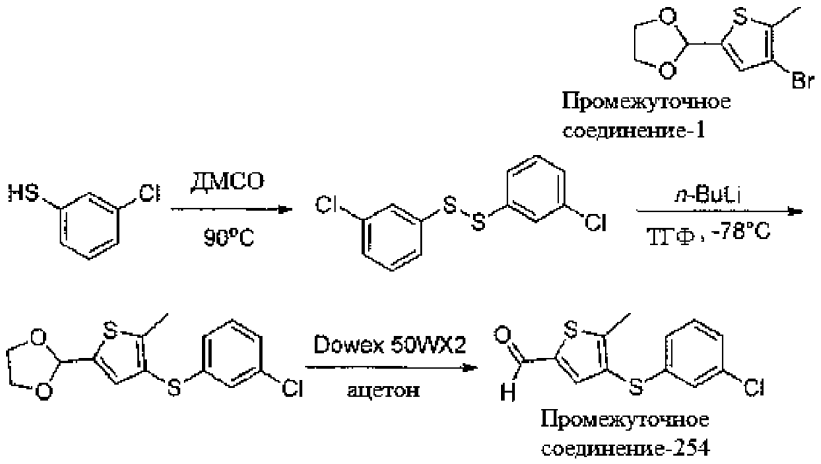
К раствору {5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-2-тиенил}метанола (270,5 мг, 0,9288 ммоль) в ДХМ (34,24 мл) добавляли MnO_2 (807,5 мг, 9,288 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc несколько раз. Фильтрат упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,229 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,75 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,25-7,22 (м, 3H), 7,16-7,11 (м, 1H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из приведенного исходного тиола на стадии 1.

Исходное вещество тиол	Продукт	Характеристики
	 Промежуточное соединение-253	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,76 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,35 (м, 1H).

Пример 127. 4-[(3-Хлорфенил)сульфанил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-254



Стадии 1 и 2. 2-[4-(3-Хлорфенил)сульфанил-5-метил-2-тиенил]-1,3-диоксолан.

Стадии 1 и 2 выполнялись аналогичным образом, как в примере 126, стадии 1 и 2.

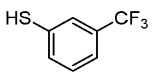
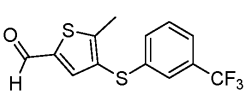
Стадию 3 выполняли следующим образом.

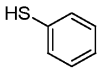
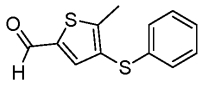
Стадия 3. 4-[(3-Хлорфенил)сульфанил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

Dowex 50WX2-200 (H) (2,5 г) добавляли к раствору 2-{4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-5-метил-2-тиенил}-1,3-диоксолана (2,5 г, 8,0 ммоль) в ацетоне (84,3 мл, 1150 ммоль) при к.т. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердой смолы и фильтрат промывали ацетоном, затем упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-60-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 2,0 г (93%) указанного в заголовке соединения.

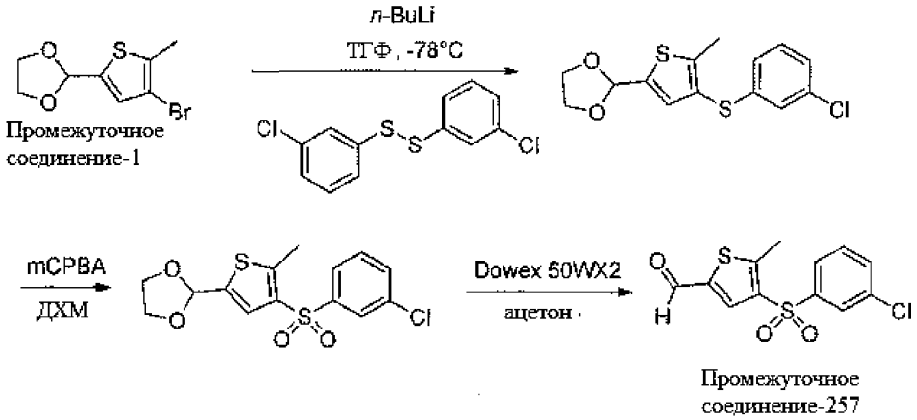
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,81 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,21-7,10 (м, 2H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 2,55 (с, 3H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали, используя подобный Способ, который был описан выше, исходя из приведенного исходного тиола.

Исходные вещества	Продукт	Характеристики
	 Промежуточное соединение-255	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,44 – 7,30 (м, 3H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

	 Промежуточное соединение-256	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,79 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,29 - 7,23 (м, 2H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 7,15 - 7,09 (м, 2H), 2,55 (с, 3H).

Пример 128. 4-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-257



Стадии 1. 2-[4-(3-Хлорфенил)сульфанил-5-метил-2-тиенил]-1,3-диоксолан.

Стадия 1 проводилась аналогичным образом, как в примере 127, стадия 2.

Стадию 2 выполняли следующим образом:

Стадия 2. 2-{4-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метил-2-тиенил}-1,3-диоксолан.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-{4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-5-метил-2-тиенил}-1,3-диоксолан (0,620 г, 1,98 ммоль) в ДХМ (19 мл, 3,0E2 ммоль) под атмосферой азота. К данному раствору добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (1,02 г, 5.90 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и добавляли насыщенный $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ (3×) и объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,680 г (99%) указанного в заголовке соединения.

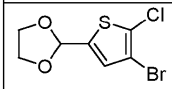
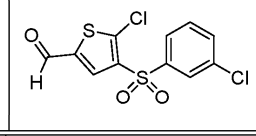
ЖХМС (FA): m/z = 345,1 (M+H).

Стадия 3. 4-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

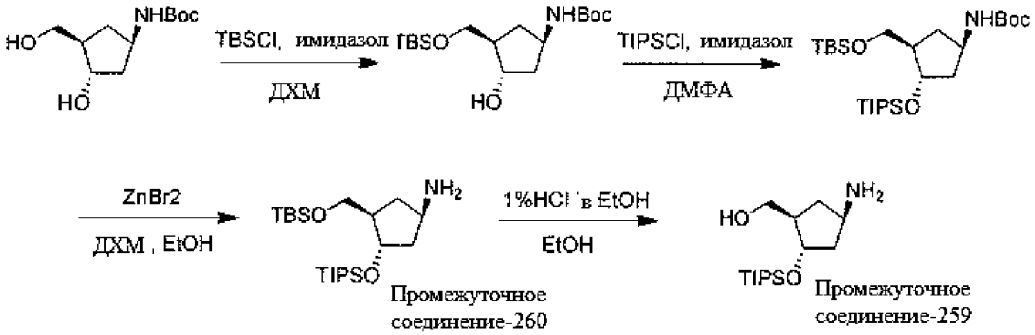
Dowex 50WX2-200 (H) (0,605 г) добавляли к раствору 2-{4-[(3-хлорфенил)сульфонил]-5-метил-2-тиенил}-1,3-диоксолана (0,635 г, 1,84 ммоль) в ацетоне (19,4 мл, 264 ммоль) при к.т. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердой смолы и фильтрат промывали ацетоном, затем упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-60-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 0,525 г (95%) продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,82 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 2,75 (с, 3H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из приведенного промежуточного тиофена.

Исходный тиофен	Продукт	Характеристики
 Промежуточное соединение-2	 Промежуточное соединение-258	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,81 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 - 7,98 (м, 1H), 7,94 - 7,90 (м, 1H), 7,66 - 7,62 (м, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H).

Пример 129. {(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанол, Промежуточное соединение-259



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

Раствор трет-бутил [(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]карбамата (4,0 г, 17 ммоль) (для синтеза исходных веществ см.: Ober, M. et. al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149), имидазола (1,4 г, 21 ммоль) в ДМФА (40 мл) разбавляли ДХМ (200 мл) и охлаждали в бане лед/вода. Добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,9 г, 19 ммоль) в виде растора в ДХМ (40 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением воды (150 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой собирали и остаточный водный слой экстрагировали ДХМ (12×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на силикагеле с получением указанное в заголовке соединение (5,21 г, 87%).

^{1}H 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]циклопентил}карбамат.

К раствору трет-бутил [(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксициклопентил]карбамата (3,8 г, 11 ммоль) в ДМФА (57 мл) в атмосфере аргона добавляли имидазол (2,25 г, 33 ммоль), затем добавляли триизопропилхлорсилан (4,7 мл, 22 ммоль) при к.т. и смесь перемешивали в течение 61 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (5×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,13 г, 93%) в виде бесцветного масла.

^{1}H 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. (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентанамин, Промежуточное соединение-260.

К раствору трет-бутил {(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}карбамата (1,5 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли EtOH (0,38 мл, 6,6 ммоль), затем добавляли бромид цинка (5,4 г, 24 ммоль) при к.т. и смесь перемешивали в

течение 37 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1н. NaOH (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл ×5). Объединенные органические слои промывали насыщ фильтенным раствором хлорида натрия, а затем сушили над Na_2SO_4. Послерования, фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г, 91%) в виде бесцветного масла.

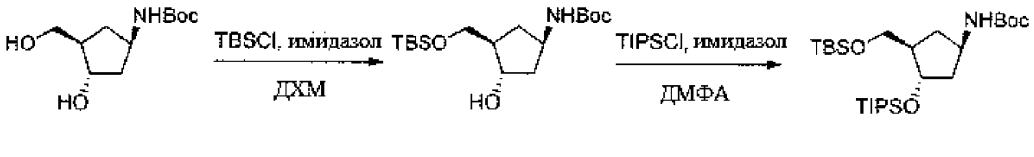
ЖХМС (FA): m/z = 402,6 (M+H).

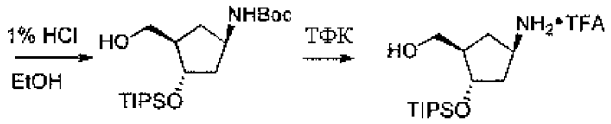
Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанол.

В 1-горлую 3-л круглодонную колбу помещали (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанамин (45,0 г, 112 ммоль) и добавляли 12 М раствор HCl в воде (20,0 мл, 240 ммоль) в этаноле (2000 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением раствор карбоната натрия (26,7 г, 252 ммоль) в воде (130 мл), перемешивали 5 мин, затем упаривали. Остаток азеотропно перегоняли с этанолом несколько раз с получением коричневого твердого вещества. ДХМ (1000 мл) добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, фильтровали для удаления неорганических твердых веществах и выпаривали фильтрат досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии с колонкой (элюируя ДХМ, затем 95 ДХМ/5 MeOH/0,5 NH_4OH) с получением 26,6 г (83%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,22-4,15 (м, 1H), 3,42-3,25 (м, 4H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,02 (с, 21H).

Пример 130. {(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанол·CF_3CO_2H, Промежуточное соединение-261





Промежуточное соединение-262

Промежуточное соединение-261

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

Раствор трет-бутил [(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]карбамата (4,0 г, 17 ммоль) (для синтеза исходных веществ см.: Ober, M. et. al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149.), имидазола (1,4 г, 21 ммоль) в ДМФА (40 мл) разбавляли ДХМ (200 мл) и охлаждали в бане лед/вода, трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,9 г, 19 ммоль) добавляли в виде раствора в ДХМ (40 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до окружающей температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили добавлением воды (150 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой собирали и остаточный водный слой экстрагировали ДХМ (12×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,21 г, 87%).

^{1}H 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]циклопентил}карбамат.

К раствору трет-бутил [(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксициклопентил]карбамата (3,8 г, 11 ммоль) в ДМФА (57 мл) в атмосфере аргона добавляли имидазол (2,25 г, 33 ммоль), затем добавляли триизопропилхлорсилан (4,7 мл, 22 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 61 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл ×5). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,13 г, 93%) в виде бесцветного масла.

^{1}H 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]циклопентил}-карбамат, Промежуточное соединение-262.

К раствору трет-бутил {(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}карбамата (535 мг, 0,91 ммоль) в EtOH (9,7 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (9,7 мл, 1,2 ммоль) при комнатной температуре и смесь оставляли стоять при 4°C в течение 13 ч. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили

добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (327 мг, 93%) в виде бесцветного масла.

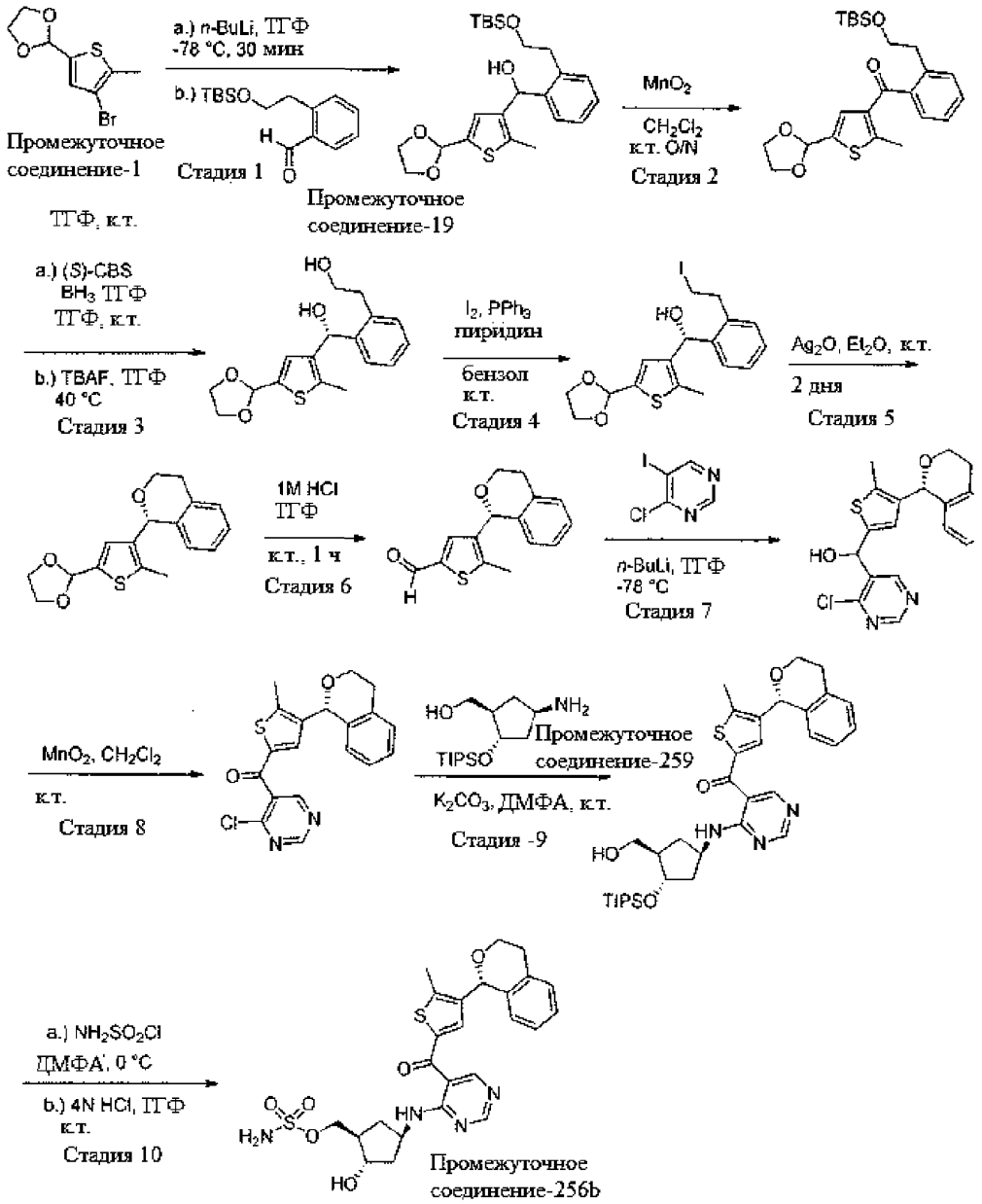
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,65 (с, 1H), 4,22 (дд, J=10,9, 5,1 Гц, 1H), 4,19-4,05 (м, 1H), 3,72-3,58 (м, 2H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,80-1,63 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,23-1,09 (м, 1H), 1,06 (с, 21H).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанол·CF_3CO_2H.

В 250 мл RBF помещали трет-бутил {(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}карбамат (1,0 г, 2,6 ммоль). В реакционный сосуд добавляли ТФК (6,5 мл, 84 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли толуол (50 мл) и смесь упаривали in vacuo. Эту процедуру повторяли еще два раза для удаления воды и полученный остаток сушили под высоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г, 100%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (FA): m/z = 288,6 (M+H).

Пример 131. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-256b



Стадия 1. [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол.

Раствор бромида, Промежуточное соединение-1, (1,70 г, 6,82 ммоль) в ТГФ (26,6 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (2,94 мл, 7,34 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Затем добавляли раствор альдегида, Промежуточное соединение-19, (1,39 г, 5,25 ммоль) в ТГФ (13,3 мл, 164 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствором хлорида натрия и затем нагревали до к.т. Водную смесь экстрагировали 2× EtOAc. Объединенные органические растворители промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали in vacuo. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного желтого масла (выход = 1,96 г), который затвердевает при стоянии в холодильнике в течение недели.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,30-7,26 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,09 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,19-4,13 (м, 2H), 4,06-4,00 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,52 (д, J=2,9 Гц, 1H), 3,06 (ддд, J=14,3, 8,4, 6,2 Гц, 1H), 2,87 (дт, J=13,9, 5,2 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), -0,00 (с, 3H), -0,01 (с, 3H).

Стадия 2. [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанон.

К раствору [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанола (11,4 г, 26,2 ммоль) в ДХМ (77,9 мл) добавляли MnO_2 (22,8 г, 262 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (5% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 9,58 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41-7,31 (м, 2H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,15-4,04 (м, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,78 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,89 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), -0,06 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 433,2 (M+H).

Стадия 3. 2-{2-[(R)-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил](гидрокси)метил]фенил}этанол.

К раствору [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)фенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанона (13,8 г, 32,0 ммоль) в ТГФ (448 мл) добавляли 0,5 M (S)-(-)-о-толил-CBS-оксазаборолидин в толуоле (32,0 мл, 16,0 ммоль), затем добавляли 1,00 M BH_3-ТГФ комплекс в ТГФ (35,2 мл, 35,2 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакцию гасили добавлением MeOH. Смесь перемешивали в течение 25 мин и затем летучие вещества удаляли in vacuo. Остаток растворяли в EtOAc и воде, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 14,6 г промежуточного спирта. Полученный спирт растворяли в ТГФ (290 мл) и к раствору добавляли TBAF гидрат (10,7 г, 38,4 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при 40°C реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (30-80% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 9,86 г (94% в течение двух стадий) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Степень чистоты энантиомера определяли 87% э.и. ВЭЖХ (80/20/0,1 гексан/EtOH/DEA; 1,0 мл/мин в течение 20 мин; используя колонку CHIRALPAK ID (4,6×250 мм)): 8,65 мин (минорный) и 12,8 мин (основной).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,50 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,25-7,11 (м, 3H), 6,73 (с, 1H), 5,89 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,59 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,68 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,54-3,36 (м, 2H), 2,74-2,58 (м, 2H), 2,39 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 304,1 (M+H-18).

Стадия 4. (R)-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил][2-(2-йодэтил)фенил]метанол.

К раствору 2-{2-[(R)-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил](гидрокси)метил]фенил}этанола (10,4 г, 32,4 ммоль) в бензоле (380 мл) добавляли пиридин (7,93 мл, 98,0 ммоль) и PPh_3 (12,8 г, 49,0 ммоль), затем добавляли I_2 (8,63 г, 34,0 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре и реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали Et_2O. К фильтрату добавляли воду и гексан, слои разделяли и водный слой экстрагировали гексаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (10-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 10 г (73%) указанного в заголовке соединения в виде бледного твердого вещества желтого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=25,4 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,16-4,02 (м, 2H), 4,02-3,90 (м, 2H), 3,23-3,03 (м, 3H), 3,01-2,92

(м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,99 (д, J=3,0 Гц, 1H).

Стадия 5. (1R)-1-[5-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохромен

К раствору (R)-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил][2-(2-йодэтил)фенил]метанола (10,2 г, 23,7 ммоль) в Et_2O (366 мл) добавляли оксид серебра(I) (27,4 г, 118 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали Et_2O несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 7,01 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,22-7,05 (м, 3H), 6,78-6,72 (м, 2H), 5,92 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,19 (ддд, J=11,3, 5,5, 3,6 Гц, 1H), 4,12-4,03 (м, 2H), 4,01-3,86 (м, 3H), 3,11 (ддд, J=15,9, 9,4, 5,7 Гц, 1H), 2,78 (дт, J=16,5, 3,6 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H).

Стадия 6. 4-[(1R)-3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-263.

К раствору (1R)-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохромена (9,14 г, 30,2 ммоль) в ТГФ (117 мл) добавляли HCl (1 М водный раствор, 117 мл, 117 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 7,36 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде бледного желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,71 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,25-7,09 (м, 3H), 6,73 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,19 (ддд, J=11,4, 5,5, 3,7 Гц, 1H), 3,94 (ддд, J=11,4, 9,7, 4,0 Гц, 1H), 3,14 (ддд, J=15,8, 9,7, 5,8 Гц, 1H), 2,83 (дт, J=16,4, 3,7 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 259,1 (M+H).

Стадия 7. (R)-(4-Хлорпиримидин-5-ил)-[4-[(1R)-изохроман-1-ил]-5-емтил-2-тиенил]метанол и (S)-(4-Хлорпиримидин-5-ил)-[4-[(1R)-изохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]метанол.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидина (8,22 г, 34,2 ммоль) в ТГФ (200 мл) охлаждали при -78°C. К раствору добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане (27,4 мл, 68,4 ммоль) при той же температура. После перемешивания в течение 10 мин, раствор 4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид (7,36 г, 28,5 ммоль) в ТГФ (33,4 мл) добавляли при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 10,1 г (95%) указанной в заголовке смеси соединений в виде бледного желтого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,96 (с, 0,5H), 8,93 (с, 0,5H), 8,92 (с, 0,5H), 8,91 (с, 0,5H), 7,22-7,04 (м, 3H), 6,72-6,62 (м, 2H), 6,16 (с, 0,5H), 6,13 (с, 0,5H), 5,73 (с, 1H), 4,24-4,15 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 1H), 3,21-3,06 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,67-2,48 (уш.с, 1H), 2,43 (с, 1,5H), 2,41 (с, 1,5H).

ЖХМС (FA): m/z = 373,1 (M+H).

Стадия 8. (4-Хлорпиримидин-5-ил){4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-2-тиенил}метанон.

К раствору смеси продуктов из стадии 7 (10,1 г, 27,2 ммоль) в ДХМ (363 мл) добавляли MnO_2 (23,6 г, 272 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 9,15 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,06 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,23-7,07 (м, 4H), 6,68 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,19 (ддд, J=11,4, 5,8, 3,0 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=10,9, 3,8 Гц, 1H), 3,13 (ддд, J=16,1, 10,2, 5,8 Гц, 1H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 371,1 (M+H).

Стадия 9. (4-(((1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)-амино)пиримидин-5-ил)(4-((R)-изохроман-1-ил)-5-метилтиофен-2-ил)метанон.

К раствору (4-хлорпиримидин-5-ил){4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-2-тиенил}метанона (8,59 г, 23,2 ммоль) в ДМФА (102 мл) добавляли Промежуточное соединение-259 (7,99 г, 27,8 ммоль) и K_2CO_3 (9,60 г, 69,5 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 21 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 13,0 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,73-8,63 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,69 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,85-4,71 (м, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,23 (ддд, J=11,4, 5,7, 2,9 Гц, 1H), 3,94 (дт, J=10,9, 3,7 Гц, 1H), 3,75-3,61 (м, 2H), 3,17 (ддд, J=16,1, 10,3, 5,8 Гц, 1H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,48 (дт, J=13,2, 8,0 Гц, 1H), 2,16 (ддд, J=12,5, 8,0, 3,9 Гц, 2H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,06 (с, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 622,3 (M+H).

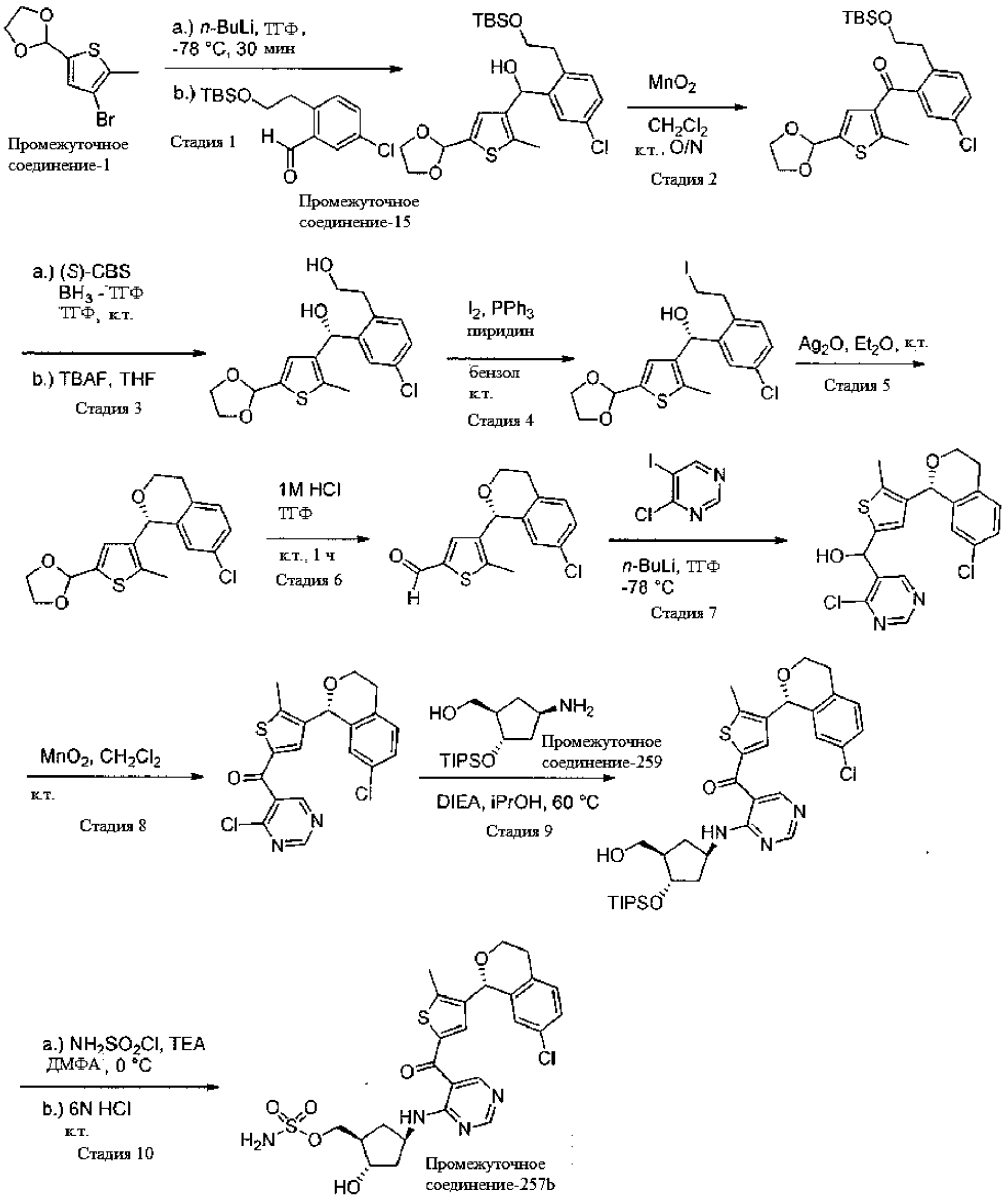
Стадия 10. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор (4-(((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)-пиримидин-5-ил)(4-((R)-изохроман-1-ил)-5-метилтиофен-2-ил)метанона (13,0 г, 21,0 ммоль) в ДМФА (102 мл) охлаждали до 0°C. Хлорсульфонамид (4,84 г, 41,9 ммоль) добавляли к раствору и смесь перемешивали в течение 10 мин до 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ при 0°C и разбавляли EtOAc и водой. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученный неочищенный продукт растворяли в ТГФ (114 мл). К раствору добавляли HCl (4н. водный раствор, 91,7 мл, 367 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-6% MeOH в ДХМ) с получением 11,1 г (97% в течение двух стадий) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Диастереомерную чистоту определяли 86% de ВЭЖХ (70/30/0,1 гексан /EtOH/DEA; 1,0 мл/мин в течение 60 мин; используя колонку CHIRALPAK ID a (4,6×250 мм)): 23,1 мин (минорный) и 31,7 мин (основной).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,83-4,70 (м, 1H), 4,24-4,10 (м, 4H), 4,01-3,89 (м, 1H), 3,16-3,03 (м, 1H), 2,87-2,76 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,13 (ддд, J=12,7, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,88 (дт, J=13,6, 7,2 Гц, 1H), 1,40 (дт, J=13,1, 9,1 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 545,2 (M+H).

Пример 132. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-257b



Стадия 1. [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол.

Раствор бромида, Промежуточное соединение-1, (19,4 г, 77,9 ммоль) в ТГФ (200,0 мл) охлаждали до -78°C. 2,50 M n-BuLi в гексане (33,5 мл, 83,8 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. После перемешивания в течение 10 мин, раствор альдегида, Промежуточное соединение-15, (17,9 г, 59,9 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида натрия (150 мл) и затем нагревали до к.т. Слои разделяли и органический слой промывали 3× насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя градиентом гексан:EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (22,0 г, 78%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,06 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,22-4,13 (м, 3H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,27 (д, J=2,9 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J=14,4, 8,3, 6,1 Гц, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 0,88 (с, 10H), 0,01 (д, J=4,5 Гц, 6H).

Стадия 2. [2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанон.

К раствору [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанола (22,0 г, 46,9 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли MnO_2 (40,8 г, 469 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 13 ч. Добавляли MnO_2 (40,8 г,

469 ммоль) и затем реакцию механически встряхивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали EtOAc (1 л). Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (5% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 22,9 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,62 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,13-4,06 (м, 2H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,76 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,83 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 3. 2-[4-Хлор-2-[(R)-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-гидрокси-метил]фенил]-этанол.

К раствору [2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанона (15,9 г, 34,0 ммоль) в ТГФ (477 мл) добавляли 0,5 М (S)-(-)-о-толил-CBS-оксазаборолидин в толуоле (34,0 мл, 17,0 ммоль), затем добавляли 1,00 М BH_3-ТГФ комплекс в ТГФ (37,4 мл, 37,4 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакцию гасили добавлением MeOH. Смесь перемешивали в течение 25 мин и затем летучие вещества удаляли in vacuo. Остаток растворяли в EtOAc и воде, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 15,3 г (90%) (R)-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлорфенил][5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанола. Неочищенный спирт растворяли в ТГФ (200 мл) и TBAF гидрат (10,9 г, 39,0 ммоль) добавляли к раствору. После перемешивания в течение 10 мин при 40°C, реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (30-80% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 9,9 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,92-5,82 (м, 2H), 5,78 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,69 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,42 (дт, J=13,1, 7,4 Гц, 2H), 2,65-2,53 (м, 2H), 2,43 (с, 3H).

Стадия 4. (R)-[5-Хлор-2-(2-йодэтил)фенил]-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанол.

К раствору 2-[4-хлор-2-[(R)-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-гидрокси-метил]фенил]-этанола (9,90 г, 27,9 ммоль) в бензоле (327 мл) добавляли пиридин (6,83 мл, 84,5 ммоль) и PPh_3 (9,90 г, 27,9 ммоль), затем добавляли I_2 (7,43 г, 29,3 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали Et_2O. К фильтрату добавляли воду и гексан, слои разделяли и водный слой экстрагировали гексан. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (10-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 13 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде бледного твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС (FA): m/z = 465,2 (M+H).

Стадия 5. (1R)-7-Хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]изохроман.

К раствору (R)-[5-хлор-2-(2-йодэтил)фенил]-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]метанола (13,0 г, 28,0 ммоль) в Et_2O (433 мл) добавляли оксид серебра(I) (32,4 г, 140 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали Et_2O несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (30% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 8,4 г (89%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,25 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,07 (ддд, J=11,3, 5,5, 3,4 Гц, 1H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,76 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H).

Стадия 6. 4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

К раствору (1R)-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]изохромана (8,40 г, 24,9 ммоль) в ТГФ (96,6 мл) добавляли HCl (1 М водный раствор, 96,6 мл, 96,6 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 7,15 г (98%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,75 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29 (д, J=1,1 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,55 (с, 3H).

Стадия 7. (R)-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]-(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол и (S)-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]-(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидин (7,05 г, 29,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали при -78°C. К раствору добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане(23,4 мл, 58,6 ммоль) при той же температура. После перемешивания в течение 10 мин, раствор 4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбальдегида (7,15 г, 24,4 ммоль) в ТГФ (28,6 мл) добавляли при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температура. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 9,34 г (94%) указанной в заголовке смеси соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,94 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,67 (д, J=4,6 Гц, 1H), 6,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,73 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,37 (с, 2H), 2,36 (с, 1H).

Стадия 8. [4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]-(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору смеси продуктов из стадии 7 (9,34 г, 22,9 ммоль) в ДХМ (306 мл) добавляли MnO_2 (19,9 г, 229 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 9,10 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,21 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,11 (ддд, J=11,3, 5,7, 2,6 Гц, 1H), 3,87-3,75 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,74 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H).

Стадия 9. [4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]-(4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (8,01 г, 19,8 ммоль) в iPrOH (274 мл) добавляли Промежуточное соединение-259 (8,94 г, 31,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (6,91 мл, 39,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при перемешивании при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 12,5 г (96%) указанного в заголовке продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (д, J=5,9 Гц, 2H), 8,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,70-4,64 (м, 2H), 4,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,01 (т, J=10,2 Гц, 1H), 2,76 (д, J=16,8 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,34-2,23 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,24 (дд, J=13,1, 7,7 Гц, 1H), 1,03 (д, J=2,0 Гц, 21H).

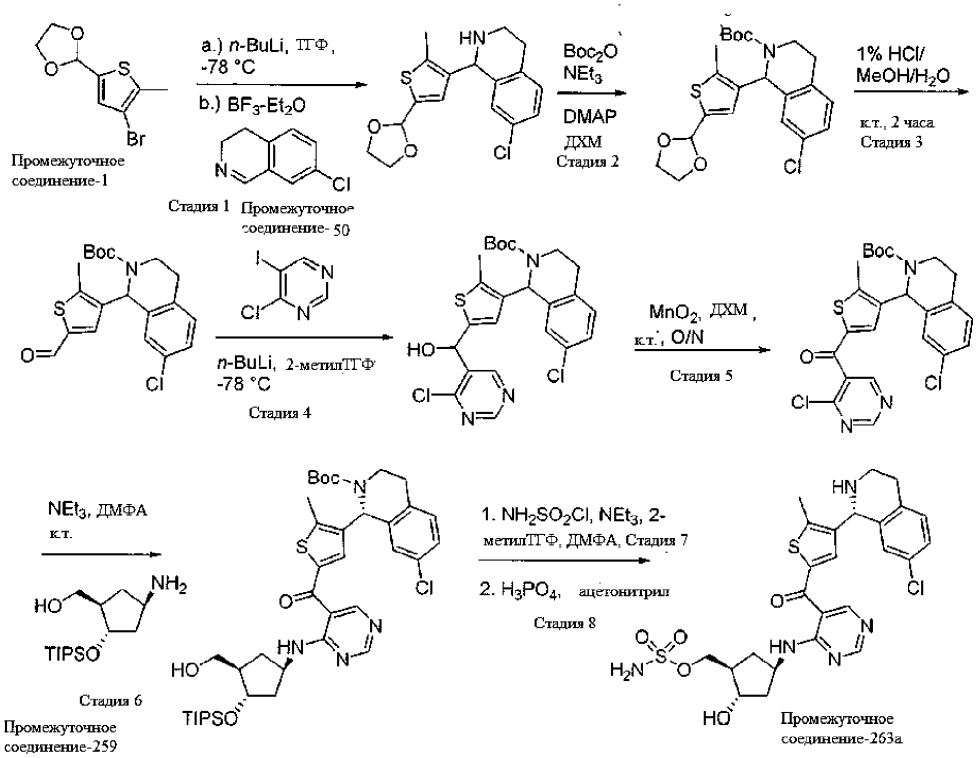
Стадия 10. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору [4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метил-2-тиенил]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-ил]метанона (12,4 г, 18,9 ммоль) в ДМФА (186 мл) добавляли триэтиламин (18,4 мл, 132 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (10,9 г, 94,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температурев течение 1 ч. Реакционную смесь помещали в баню со льдом и затем добавляли 6,0 М HCl в воде (271 мл), затем добавляли ДМФА (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления водного NaOH до pH 9. Реакционную смесь распределяли между водой (больше 100 мл) и EtOAc (400 мл). Добавляли хлорид натрия для насыщения водного слоя и лучшего разделения слоев. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× EtOAc (250 мл каждый). Объединенные органические слои промывали 3× насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-10% MeOH в ДХМ) с получением 10,5 г (96% в течение двух стадий) указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (д, J=1,8 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,88 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,69 (кв., J=8,1 Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 2H), 3,96 (дд, J=9,5, 7,1 Гц, 2H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 579,1 (M+H).

Пример 133. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-263a



Стадия 1. 7-Хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

В высушенную в печи 2-горлую 250 мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (40 мл) и охлаждали до -74°C. Добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (6,92 мл, 17,3 ммоль). Медленно добавляли раствор промежуточное соединение-1 (4,00 г, 16,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Перемешивали при охлаждении 5 мин. Во вторую просушенную 250 мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали ТГФ (60 мл) и Промежуточное соединение-50 (2,04 г, 12,4 ммоль) и полученный раствор охлаждали 0°C. Медленно добавляли комплекс эфир бортрифтордиэтил (1,71 мл, 13,6 ммоль) и охлаждали до -30°C. Содержимое первой колбы переносили с помощью канюли во вторую колбу. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и нагревали до к.т. Добавляли воду и смесь экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя градиентом гексан/EtOAc (0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,88 г, 45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,17-7,01 (м, 2H), 6,83-6,61 (м, 2H), 5,92 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,17-4,04 (м, 2H), 4,03-3,92 (м, 2H), 3,37-3,25 (м, 1H), 3,13-2,91 (м, 2H), 2,82-2,69 (м, 1H), 2,46 (с, 3H).

ЖХМС (АА): 336,1 (M+1).

Стадия 2. трет-Бутил 7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-3,4-лигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

В 50-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали 7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (5,67 г, 16,9 ммоль) и ДХМ (100 мл), к которому добавляли триэтиламин (4,71 мл, 33,8 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (4,61 г, 21,1 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (23 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали трижды ДХМ и объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали флэш-хроматографии на колонке, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением 6,9 6 г (95%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (АА): 436,1 (M+1).

Стадия 3. трет-Бутил 7-хлор-1-(5-формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-лигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

В 1-л круглодонную колбу помещали трет-бутил 7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (7,30 г, 16,7 ммоль), метанол (200 мл) и воду (20 мл), к которой добавляли раствор 12 M HCl (4,00 мл, 130 ммоль) в метаноле (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления

50 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 5 мин. Метанол удаляли in vacuo и полученную водную смесь экстрагировали три раза EtOAc, а затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с флэш-колонкой, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (4,55 г, 70%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,67 (с, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,18-3,06 (м, 1H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

ЖХМС (АА): 414,2 (M+Na).

Стадия 4. трет-Бутил 7-хлор-1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

В высушенную в печи 500-мл 3-горлую круглодонную колбу под атмосферой азота помещали 4-хлор-5-йодпиримидин (4,08 г, 17,0 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (150 мл). Присоединяли капельную воронку, содержащую раствор трет-бутил 7-хлор-1-(5-формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (4,75 г, 12,1 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл), и содержимое реакционной колбы охлаждали до -75°C. 2,50 M n-BuLi в гексане (14,1 мл, 35,2 ммоль) добавляли небольшими порциями, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C, после чего содержимое капельной воронки добавляли одной порцией. По завершении добавления реакционную смесь гасили добавлением 2 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ небольшими порциями и нагревали до к.т. Водную смесь экстрагировали три раза EtOAc и затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с флэш-колонкой, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (4,85 г, 79%).

ЖХМС (АА): 528,1 (M+Na).

Стадия 5. трет-Бутил 7-хлор-1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

В 1-л круглодонную колбу помещали трет-бутил 7-хлор-1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (4,85 г, 9,58 ммоль) и ДХМ (300 мл). Оксид марганца(IV) (14,2 г, 163 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали горячим EtOAc. Фильтрат упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (4,47 г, 93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,09 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 7,00-6,90 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,28-3,97 (м, 1H), 3,14-2,89 (м, 2H), 2,78-2,65 (м, 4H), 1,53-1,43 (м, 9H).

Стадия 6. трет-Бутил (1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

В 1-л круглодонную колбу под атмосферой азота помещали трет-бутил 7-хлор-1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-2-метил-3-тиенил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (4,47 г, 8,86 ммоль), ДМФА (20,0 мл, 258 ммоль), Промежуточное соединение-259 (3,06 г, 10,6 ммоль) и триэтиламин (3,09 мл, 22,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и насыщенный $NaHCO_3$, а затем экстрагировали три раза EtOAc и затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с флэш-колонкой, элюируя градиентом 70/30-60/40 гексан/EtOAc t с получением 0,56 г первого элюируемого диастереомера 1 (нет изображения), 4,31 г смеси диастереомеров и 1,11 г (17%) второго элюируемого диастереомера 2 (указанного в заголовке соединения). Смесь диастереоизомеров, полученную таким образом, подвергали описанной хроматографии два дополнительных раза с получением в общем 2,62 г требуемого диастереоизомера.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,54-8,46 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,09-6,99 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 4,87-4,75 (м, 1H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,28-3,14 (м, 2H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,54-2,41 (м, 1H), 2,22-2,09 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,50 (с, 8H), 1,39-1,23 (м, 2H), 1,15-1,04 (м, 20H).

ЖХМС (АА): 755,3 (M+1).

Стадия 7. трет-Бутил (1R)-7-хлор-1-[2-метил-5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(сульфамоилоксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

Раствор трет-бутил (1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (2,46 г, 3,26 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (25 мл) и ДМФА (25 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (1,82 мл, 13,0 ммоль) и хлорсульфонамид (1,50 г, 13,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли метанол (0,53 мл, 13,0 ммоль) и пере-

мешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$, экстрагировали три раза EtOAc и затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с флэш-колонкой, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (2,41 г, 89%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,58-8,45 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,11-6,98 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,21-4,08 (м, 4H), 3,27-3,17 (м, 1H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,57-2,47 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,43-1,33 (м, 1H), 1,17-1,04 (м, 20H).

ЖХМС (АА): 834,3 (M+1).

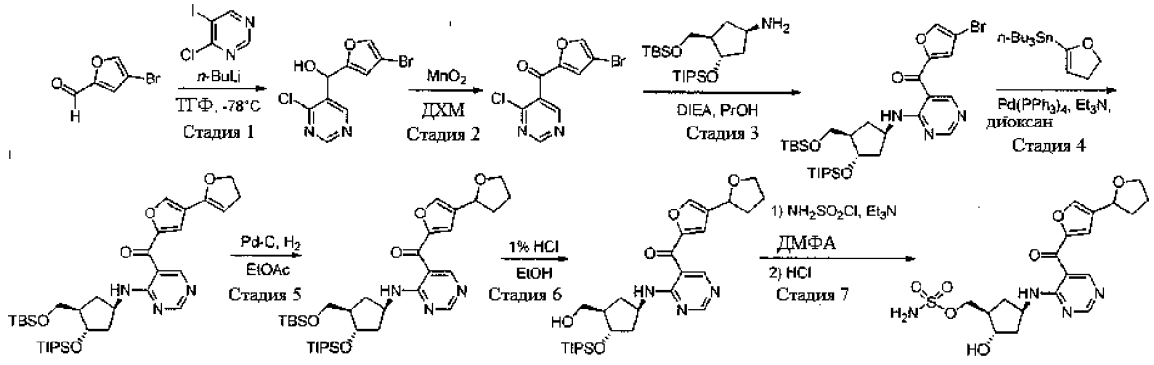
Стадия 8. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор трет-бутил(1R)-7-хлор-1-[2-метил-5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(сульфамоилоксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (2,41 г, 2,89 ммоль) в CH_3CN (10 мл) охлаждали на ледяной бане до 1°C. По каплям добавляли фосфорную кислоту (10 мл, 200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с охлаждением на ледяной бане в течение 60 мин. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь выливали в перемешиваемую смесь 50 мл воды и 50 мл EtOAc и pH доводили до ~9 медленным добавлением 200 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ при перемешивании. Полученную водную смесь экстрагировали три раза EtOAc и затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с флэш-колонкой элюируя градиентом, который начинался с 100% ДХМ и увеличивался по полярности до 80% ДХМ/20% метанол/2% гидроксид аммония с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, 90%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,81-4,70 (м, 1H), 4,26-4,10 (м, 3H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,11-2,96 (м, 2H), 2,87-2,76 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,33-2,19 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 580,0 (M+1).

Пример 134. {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-26



Стадия 1. рац-[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидин (216 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом. К раствору добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (0,36 мл, 0,90 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 20 мин. К смеси добавляли раствор Промежуточное соединение-79 (210 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с флэш-колонкой, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход = 260 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,02 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,86-2,60 (уш.с, 1H).

Стадия 2. [4-(3-Бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору рац-[4-(3-бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (255 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (410 мг, 0,97 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насы-

щенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход = 247 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H).

Стадия 3. [4-(3-Бромбензил)-2-тиенил](4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)метанон.

В смесь [4-(3-бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (105 мг, 0,27 ммоль) и [(3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол гидрохлорида (65,6 мг, 0,29 ммоль) (для синтеза данных Исходных веществ см.: Claiborne, C.F. et al., PCT Application Publication WO 2008/019124) в изо-PrOH (2,2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь упаривали in vacuo. Подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход = 127 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 546,2 (M+H).

Стадия 4. {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-{[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил}метилсульфамат.

К раствору [4-(3-бромбензил)-2-тиенил](4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)метанона (125 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (3,6 мл) и триэтиламина (0,08 мл, 0,56 ммоль) добавляли хлорсульфонамид (66,3 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем сушили, используя $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 140 мг неочищенного указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 625,2 (M+H).

Стадия 5. {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил}метилсульфамата (0,14 г, 0,22 ммоль) в ТГФ (1,6 мл) добавляли воду (1,6 мл) и 12 M HCl (0,28 мл, 3,37 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и водой, и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением 57 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,40 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 4,87 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,72 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,06 (дд, J=9,7, 6,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,96 (дд, J=9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,14 (дт, J=12,7, 8,7 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 585,3 (M+H).

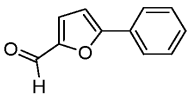
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. В описанных стадиях реакции использовались следующие альтернативные условия.

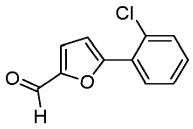
Стадия 2 Окислитель A: периодинан Десс-Мартина, B: MnO_2.

Стадия 3 Основание и растворитель A: N,N-диизопропилэтиламин, изо-PrOH, B: триэтиламин, изо-PrOH, C: K_2CO_3, ДМФА.

Стадия 4. Приведение в контакт происходило A: с триэтиламином. B: без триэтиламина.

Стадия 5. Используемый растворитель A: ТГФ, B: MeOH, C: ДМФА, D: ДМФА/MeOH.

Исходное соединение	Условия	№ соединения.
Промежуточное соединение-137	Стадия 2: A Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	, Промежуточное соединение-24a
Промежуточное соединение-139	Стадия 2: A Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-10
Промежуточное соединение-108	Стадия 2: A Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-76
Промежуточное соединение-115	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-115
Промежуточное соединение-81	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-31
Промежуточное соединение-70	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-1
	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-134

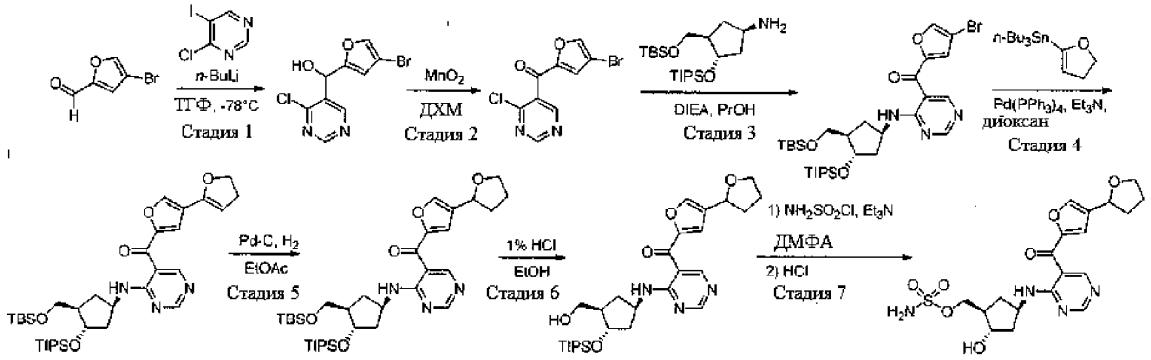
	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-158
Промежуточное соединение-57	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-87
Промежуточное соединение-164	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-250
Промежуточное соединение-175	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: C	Промежуточное соединение-278
Промежуточное соединение-164	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: A Стадия 5: Аналогично **Пример 174**, стадии 5 и 6	Промежуточное соединение-250
Промежуточное соединение-175	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: A Стадия 5: Аналогично **Пример 174**, стадии 5 и 6	Промежуточное соединение-278
Промежуточное	Стадия 2: B	Промежуточное

соединение-204	Стадия 3: C Стадия 4: A Стадия 5: Аналогично **Пример 174**, стадии 5 и 6	соединение-295
Промежуточное соединение-213	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: A Стадия 5: Аналогично **Пример 174**, стадии 5 и 6	Промежуточное соединение-302
Промежуточное соединение-208	Стадия 2: B Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: C	Промежуточное соединение-249a**
Промежуточное соединение-208	Стадия 2: B Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: C	Промежуточное соединение-249b**
Промежуточное соединение-209	Стадия 2: B Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: Аналогично **Пример 174**, стадии 5 и 6	Промежуточное соединение-247a**
Промежуточное соединение-209	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: B	Промежуточное соединение-247b**

	Стадия 5: C	
Промежуточное соединение-210	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: B Стадия 5: C	Промежуточное соединение-259
Промежуточное соединение-247	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: B Стадия 5: C	Промежуточное соединение-354
Промежуточное соединение-249	Стадия 2: B Стадия 3: C Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-350
Промежуточное соединение-248	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: C	Промежуточное соединение-352

**Диастереомеры разделялись на стадии 3 с помощью силикагелевой флэш-хроматографии подобным способом, как в примере 133, стадия 6.

Пример 135. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[(2S)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-илкарбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(2R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-илкарбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат.



Стадия 1. рац-(4-Бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Стадия 1 проводилась по такому же способу, как описано в примере 131, стадия 7.

ЖХМС (FA): m/z = 291,3 (M+H).

Стадия 2. (4-Бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Стадия 2 проводилась по такому же способу, как описано в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 288,9 (M+H).

Стадия 3. (4-Бром-2-фурил)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору (4-бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (1,20 г, 4,17 ммоль) и Промежуточное соединение-260 (2,35 г, 5,84 ммоль) в изо-PrOH (72,1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,82 мл, 10,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C при перемешивании в течение 1 ч. Летучие вещества удалялись in vacuo и полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 2,56 г указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,03 (с, 1H), 8,85 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,59 (дд, J=10,0, 5,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=10,1, 5,7 Гц, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,29-1,19 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,84 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 652,7 (M+H).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4,5-дигидро-2,3'-бифуран-5'-ил)метанон.

Раствор (4-бром-2-фурил)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (286 мг, 0,44 ммоль), трибутил(4,5-дигидрофуран-2-ил)олова (0,18 мл, 0,57 ммоль) и триэтиламина (80,1 мкл, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (6,10 мл) продували аргоном, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (50,6 мг, 0,04 ммоль). Полученный раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (промывание EtOAc) и затем распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (80 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× EtOAc (20 мл каждый). Объединенные органические слои промывали 1× насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 44 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 642,8 (M+1).

Стадия 5. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][(2S)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-ил]метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][(2R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-ил]метанон.

Во флаконе Парра к раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4,5-дигидро-2,3'-бифуран-5'-ил)метанона (232 мг, 0,36 ммоль) в EtOAc (29,0 мл) добавляли 10% палладий на угле (87,0 мг, 0,08 ммоль) и смесь продували водородом (×3). Флакон затем заполняли до 60 фунт/кв. дюйм водородом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10% палладий на угле (87 мг, 0,08 ммоль), затем продували и перезаполняли водородом до 60 фунт/кв. дюйм. Перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 125 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,06 (с, 1H), 8,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,84 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,26 (дд, J=6,0, 3,1 Гц, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,85 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 644,8 (M+1).

Стадия 6. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][(2S)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-ил]метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][(2R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-ил]метанон.

Во флакон, содержащий диастереомерную смесь, полученную на стадии 5 (105 мг, 0,16 ммоль), добавляли раствор 1% HCl в растворе EtOH (5,35 мл, 0,65 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и разбавляли EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× EtOAc (20 мл каждый). Объединенные органические слои затем сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 87 мг указанной в заголовке смеси.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,96 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,90 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,38-4,31 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,73 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,59-2,46 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,74 (т, J=5,0 Гц, 1H), 1,39-1,30 (м, 1H), 1,09 (д, J=1,9 Гц, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 530,7 (M+1).

Стадия 7. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[(2S)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-илкарбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(2R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-илкарбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат.

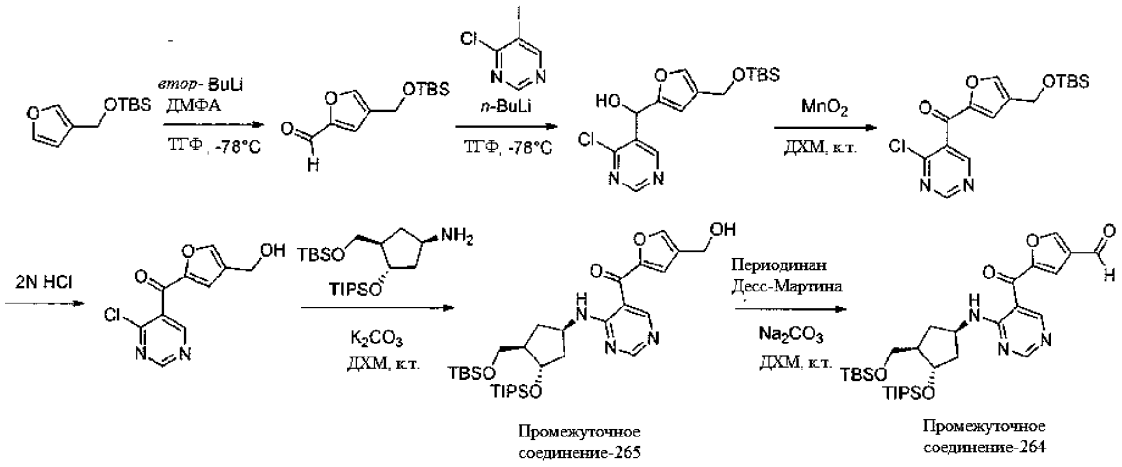
К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][(2S и 2R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-бифуран-5'-ил]метанона (85 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли триэтиламин (0,16 мл, 1,12 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (92,7 мг, 0,80 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли хлорсульфонамид (40,0 мг, 0,35 ммоль), продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 3,0 М HCl в воде (3,00 мл, 9,00 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления 1н. NaOH до pH 9. Реакционную смесь распределяли между водой (более 10 мл) и EtOAc (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 3× EtOAc (20 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH в ДХМ в качестве

элюента) с получением 68 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 4,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,82 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,77-4,65 (м, 1H), 4,10 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=9,7, 7,0 Гц, 2H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 3H), 1,87-1,72 (м, 2H), 1,33-1,22 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 453,5 (M+1).

Пример 136. 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-фуральдегид, Промежуточное соединение-264



Стадия 1. 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фуральдегид.

Раствор трет-бутил(3-фурилметокси)диметилсилана (3,40 г, 16,0 ммоль) в ТГФ (73,5 мл) охлаждали при -78°C. 1,40 М втор-BuLi в циклогексане (14,9 мл, 20,8 ммоль) добавляли к раствору при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин ДМФА (3,72 мл, 4 8,0 ммоль) добавляли к раствору при той же температура и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl, нагревали до к.т. и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,17 г (30%) указанного в заголовке соединения в виде бледного желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,63 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 2. рац-[4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фурил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

К раствору 4-хлор-5-йодпиримидина (1,04 г, 4,32 ммоль) в ТГФ (30,5 мл) добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане (3,76 мл, 9,39 ммоль) при -78°C. После 20 мин перемешивания при той же температура, раствор 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фуральдегида (0,91 г, 3,76 ммоль) в ТГФ (10,2 мл) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и оставляли нагреваться до к.т. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,25 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,02 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 0, 90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 3. [4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фурил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору рац-[4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фурил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (1,25 г, 3,51 ммоль) в ДХМ (74,1 мл) добавляли MnO_2 (3,06 г, 35,1 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и смесь фильтровали через слой целита. Остаточное твердое вещество промывали ДХМ и EtOAc несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,12 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде бледного желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 0, 92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 4. (4-Хлорпиримидин-5-ил)[4-(гидроксиметил)-2-фурил]метанон.

К раствору [4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фурил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (0,58 г, 1,65 ммоль) в ТГФ (2,99 мл) добавляли 2,0 М HCl в эфире (1,65 мл, 3,31 ммоль) и

смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 379 мг (96%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,66 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,68 (т, J=5,5 Гц, 1H).

Стадия 5. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(гидроксиметил)-2-фурил]метанон, Промежуточное соединение-265.

Промежуточное соединение-260 (766 мг, 1,91 ммоль) растворяли в ДМФА (11,5 мл) и добавляли (4-хлорпиримидин-5-ил)[4-(гидроксиметил)-2-фурил]метанон (379 мг, 1,59 ммоль) и K_2CO_3 (659 мг, 4,77 ммоль) в реакционный сосуд при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 855 мг (89%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,08 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,84 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,77-3,57 (м, 2H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 2H), 1,80 (ддд, J=12,9, 8,4, 5,5 Гц, 1H), 1,43-1,31 (м, 1H), 1,10 (с, 21H), 0,91 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

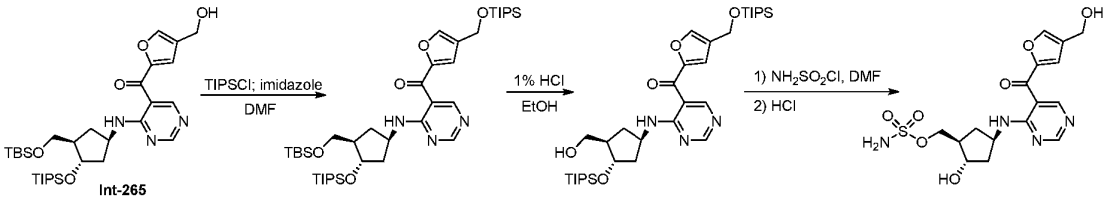
ЖХМС (FA): m/z = 588,7 (M+H).

Стадия 6. 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-бил]карбонил}-3-фуральдегида.

К раствору промежуточного соединения-265 (624 мг, 1,03 ммоль) в ДХМ (10,2 мл) добавляли Na_2CO_3 (347 мг, 4,13 ммоль) и периодинан Десс-Мартина (876 мг, 2,07 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, а затем к реакционной смеси медленно добавляли смесь 1:1:1, вода:насыщенный водный раствор $NaHCO_3$: насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем экстрагировали ДХМ 2×. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 404 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,02 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,27 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,90-4,76 (м, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 3,63 (дд, J=10,0, 5,3 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=10,0, 5,7 Гц, 1H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 2H), 1,74 (ддд, J=12,9, 9,0, 5,9 Гц, 1H), 1,34-1,28 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Пример 137. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[4-(гидроксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-216



Int-265

Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-фурил)метанон.

К раствору промежуточного соединения-265 (119 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (2,00 мл) добавляли имидазол (26,9 мг, 0,39 ммоль) и TIPSCl (62,7 мкл, 0,30 ммоль) до 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 138 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,62 (дд, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=10,0, 5,8 Гц, 1H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,32-0,99 (м, 43H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил](4-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-фурил)метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-фурил)метанона

(138 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (2,1 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (2,62 мл, 0,32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в холодильнике (~4°C) в течение 15 ч и затем нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь упаривали для удаления большинства этанола, разбавляли EtOAc и водой, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 73 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде бледного желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,11 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,36-4,29 (м, 1H), 3,70 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 2H), 1,86 (дт, J=13,4, 6,9 Гц, 1H), 1,69 (т, J=5,1 Гц, 1H), 1,38-0,98 (м, 43H).

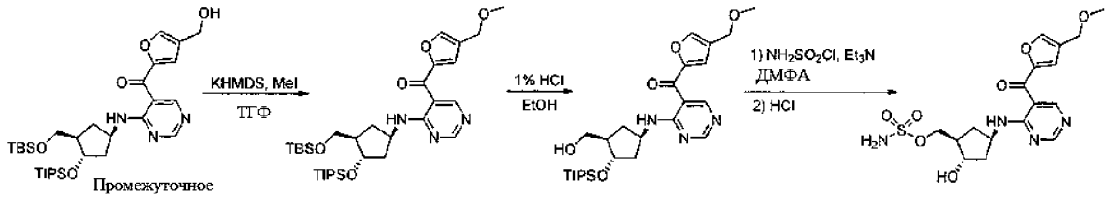
Стадия 3. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[4-(гидроксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-циклопентил]метилсульфамат.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил](4-{[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-фурил)метанона (72,0 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (1,62 мл) добавляли хлорсульфонамид (25,8 мг, 0,22 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученный неочищенный продукт растворяли в ТГФ (0,49 мл) и HCl (4н. водный раствор, 0,49 мл, 2,00 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи перед нейтрализацией добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением 18 мг (39%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,07 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,26-4,08 (м, 3H), 2,61-2,44 (м, 1H), 2,34-2,23 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,51-1,37 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 413,2 (M+H).

Пример 138. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[4-(метоксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-223



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(метоксиметил)-2-фурил]метанон.

Раствор промежуточного соединения-265 (400 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (26,7 мл) охлаждали до 0°C и дегазировали с помощью вакуума/заполнением аргоном. В этот момент добавляли MeI (0,21 мл, 3,31 ммоль), затем по каплям добавляли 1,0 М бис-(триметилсилил)амид калия в ТГФ (0,66 мл, 0,66 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин до 0°C реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора $NaHCO_3$ и затем разбавляли Et_2O (30 мл) и достаточным количеством воды, чтобы растворить все твердые вещества. Слои разделяли и водный слой экстрагировали Et_2O (1×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 198 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,07 (с, 1H), 8,88 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,81-4,70 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 2H), 1,73-1,65 (м, 1H), 1,29-1,17 (м, 2H), 1,03 (с, 20H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 618,7 (M+H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][4-(метоксиметил)-2-фурил]метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 137, стадия 2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,06 (с, 1H), 8,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,82-4,70 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,66 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,46 (д, J=13,3, 8,1 Гц, 1H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,70 (т, J=5,0 Гц, 1H), 1,33-1,23 (м, 1H), 1,03 (с, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 504,7 (M+H).

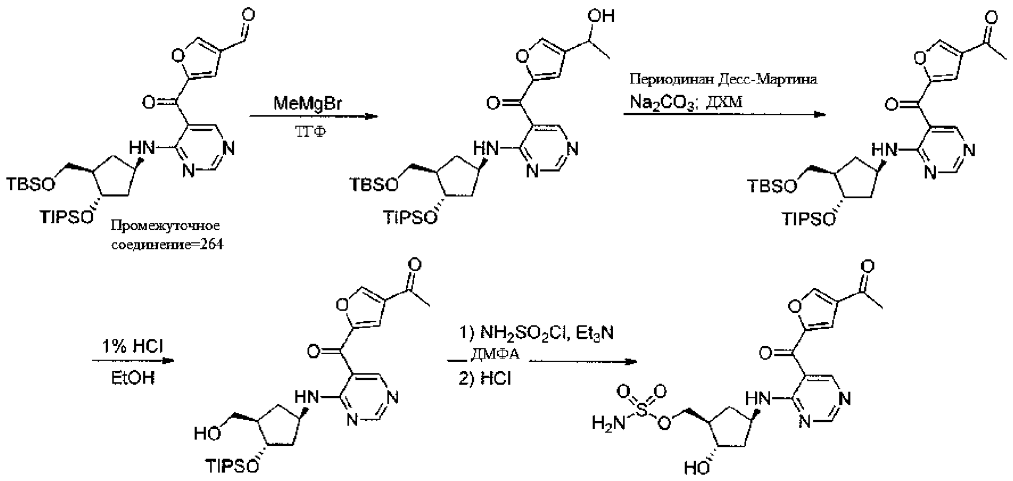
Стадия 3. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[4-(метоксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-циклопентил]метилсульфамат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 137, стадия 3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,90 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,11-8,08 (м, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 4,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,11 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=9,7, 7,0 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,34-1,23 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 427,5 (M+H).

Пример 139. [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-Ацетил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-234



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-2-фурил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил]{4-[(1R)-1-гидроксиэтил]-2-фурил}метанон.

Раствор промежуточного соединения-264 (318 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (12,7 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли по каплям 3,0 М метилмагний бромид в Et_2O (352,2 мкл, 1,057 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл). Реакционную смесь затем разбавляли водой (15 мл) и Et_2O (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× Et_2O (40 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 199 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,04 (с, 1H), 8,86 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,82-4,68 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 2H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,49 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,28-1,17 (м, 2H), 1,03 (с, 21H), 0,84 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 618,9 (M+H).

Стадия 2. 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропил-силил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-фурил)этанон.

К раствору смеси, полученной на стадии 1 (50,0 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (1,92 мл) добавляли $NaHCO_3$ (27,2 мг, 0,32 ммоль), азатем периодинан Десс-Мартина (68,6 мг, 0,16 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1:1:1 смесь воды, насыщенного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного раствора тиосульфата натрия (30 мл). Полученную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 2× ДХМ (20 мл каждый). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) получая 45 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,03 (с, 1H), 8,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 3,63-3,48 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,30-1,17 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,84 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 616,6 (M+H).

Стадия 3. 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-фурил)этанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 137, стадия 2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,09 (с, 1H), 9,01 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,23 (д, J=0,7 Гц,

1H), 7,55 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,92-4,79 (м, 1H), 4,40-4,33 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 2,53 (с, 4H), 2,28-2,17 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,37 (дт, J=13,3, 7,9 Гц, 1H), 1,10 (д, J=2,0 Гц, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 502,6 (M+H).

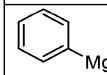
Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-Ацетил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 137, стадия 3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,92-8,88 (м, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,78-4,65 (м, 1H), 4,09 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,13 (с, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,34-1,25 (м, 1H).

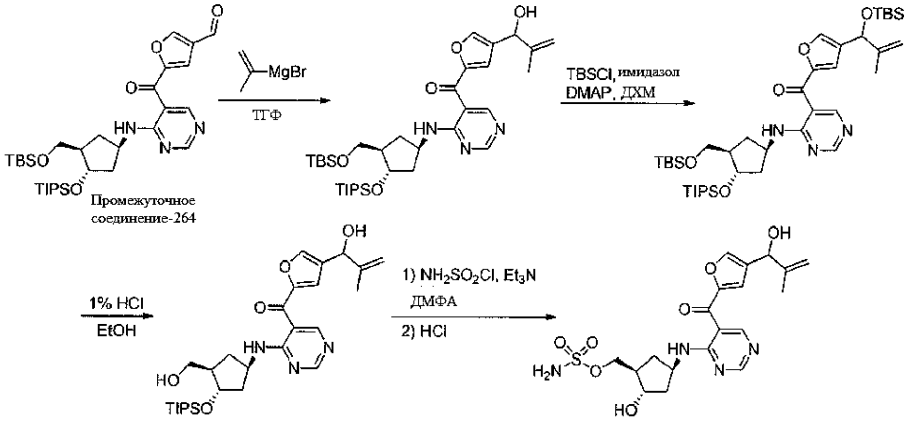
ЖХМС (FA): m/z = 425,4 (M+H).

Соединение, приведенное в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Реактив Гриньяра	№ соединения.
	, Промежуточное соединение-208

Пример 140. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат,

Промежуточное соединение-197



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фурил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фурил}метанон.

Раствор промежуточного соединения-264 (485 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (7,53 мл) охлаждали до -30°C, после чего добавляли по каплям 0,5 М изопропенилмагний бромида в ТГФ (3,22 мл, 1,61 ммоль) в течение 10 мин. После перемешивания в течение 10 мин, реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного $NaHCO_3$ и оставляли нагреваться до к.т. Реакционную смесь затем распределяли между водой (10 мл дополнительно) и EtOAc (60 мл).

Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2× EtOAc (40 мл каждый). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 253 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,04 (с, 1H), 8,83 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,15 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,82-4,70 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 3H), 1,73-1,64 (м, 4H), 1,28-1,17 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,88-0,82 (м, 9H), 0,00 (с, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 644,5 (M+H).

Стадия 2. {4-[(1S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фурил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фурил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору смеси, полученной на стадии 1 (245 мг, 0,38 ммоль) в ДМФА (2,42 мл) добавляли 1H-имидазол (77,7 мг, 1,14 ммоль), N,N-диметиламинопиридин (4,65 мг, 0,04 ммоль) и TBSCl (86,0 мг,

0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли дополнительные порции 1H-имидазола (129 мг, 1,90 ммоль) и TBSCl (172 мг, 1,14 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный $NaHCO_3$ (10 мл) и затем разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (40 мл). Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 239 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,04 (с, 1H), 8,83 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 5,07 (д, J=16,0 Гц, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,82-4,69 (м, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 3,62-3,45 (м, 2H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,03 (с, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,03 (с, 3H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 3. {4-[(1S)-1-Гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фурил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фурил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К охлажденному на льду раствору смеси, полученной на стадии 2 (235 мг, 0,31 ммоль) в EtOH (5,00 мл, 85,6 ммоль) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (5,00 мл, 0,60 ммоль) до 0°C. Реакционную колбу закрывали и реакционную смесь выдерживали в холодильнике в течение ночи. Смесь оставляли нагреватся при к.т. при перемешивании в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) и разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 161 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,00 (с, 1H), 8,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,62 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,47-2,34 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,28-1,15 (м, 1H), 0,98 (д, J=1,8 Гц, 21H), 0,84 (с, 9H), -0,01 (д, J=7,4 Гц, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 644,5 (M+H).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-Гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}метилсульфамат.

К раствору смеси, полученной на стадии 3 (155 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (2,00 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (0,21 мл, 1,20 ммоль) добавляли хлорсульфонамид (111 мг, 0,96 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 146 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,03 (с, 1H), 8,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,04 (д, J=14,8 Гц, 4H), 4,83 (с, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22 (д, J=4,8 Гц, 2H), 2,59-2,46 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,44-1,34 (м, 1H), 0,99 (д, J=2,6 Гц, 21H), 0,85 (с, 9H), 0,01 (д, J=6,9 Гц, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 732,5 (M+H).

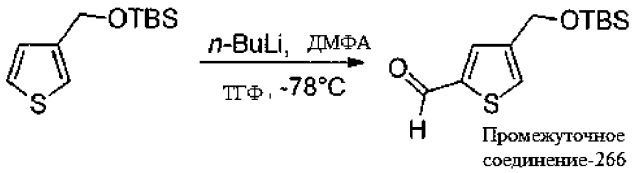
Стадия 5. {(1R,2S,AR)-2-Гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору смеси, полученной на стадии 4 (142 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (4,78 мл) добавляли TBAF гидрат (110 мг, 0,39 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 38 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,21 (с, 1H), 5,58 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 5,05 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,90 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,71 (кв., J=8,2 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=9,7, 7,0 Гц, 2H), 2,40-2,24 (м, 1H), 2,19-2,04 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,33-1,23 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 453,5 (M+H).

Пример 141. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)тиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-266

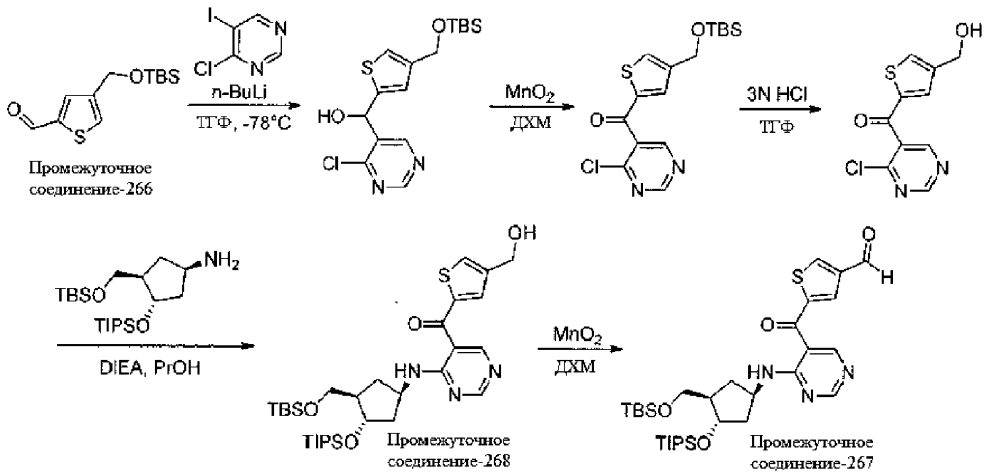


Стадия 1. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)тиофен-2-карбальдегид.

Раствор трет-бутил(диметил) (3-тиенилметокси)силана (8,78 г, 38,4 ммоль) в ТГФ (140 мл) охлаждали при -78°C. 1,40 М втор-BuLi в циклогексане (35,7 мл, 50,0 ммоль) добавляли по каплям с помощью шприца к раствору при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 с. ДМФА (5,95 мл, 76,9 ммоль) добавляли при -78°C и реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 5 мл уксусной кислоты и раствор выливали в 60 мл воды и экстрагировали 100 мл EtOAc (×2). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и смесь очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход = 6,91 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,79 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,47 (п, J=1,2 Гц, 1H), 4,70-4,54 (с, 2H), 0,83 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Пример 142. 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}тиофен-3-карбальдегид, Промежуточное соединение-267



Стадия 1. рац-[4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанные в заголовке соединения получали по такому же способу, как в примере 131, стадия 7.

ЖХМС (АА): 371,1 (M+1).

Стадия 2. [4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанные в заголовке соединения получали по такому же способу, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): 3 69,1 (M+1).

Стадия 3. (4-Хлорпиримидин-5-ил)[4-(гидроксиметил)-2-тиенил]метанон.

Раствор [4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (7,51 г, 20,4 ммоль) в 40 мл 2% HCl в EtOH перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 3,24 г (62,5%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АА): m/z = 255,0 (M+1).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(гидроксиметил)-2-тиенил]метанон, Промежуточное соединение-268

Раствор (4-хлорпиримидин-5-ил)[4-(гидроксиметил)-2-тиенил]метанона (2,66 г, 10,4 ммоль), Промежуточное соединение-260, (4,82 г, 12,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (5,45 мл, 31,3 ммоль) в изо-PrOH (70,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Раствор выливали в 50 мл воды и смесь экстрагировали ДХМ (80 мл ×2). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход = 6,14 г).

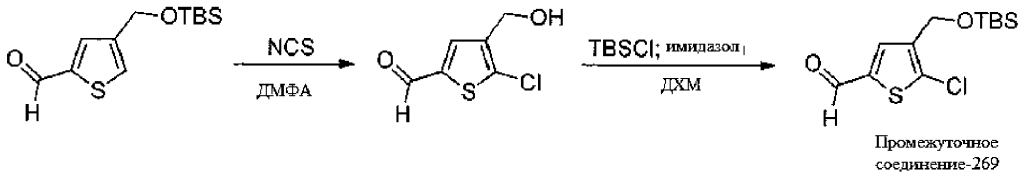
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,79 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,21-2,08 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,03 (с, 21H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 5. 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}тиофен-3-карбальдегид.

Раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(гидроксиметил)-2-тиенил]метанона (1,28 г, 2,06 ммоль) в ДХМ (180,0 мл), затем добавляли MnO_2 (3,59 г, 41,3 ммоль) к раствору при перемешивании в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество MnO_2 (0,90 г, 10,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали с получением 0,98 г (77%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,90 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,30-4,19 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,24-2,02 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,31-1,22 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,84 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Пример 143. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлортиофен-2-карбальдегид, Промежуточное соединение-269



Промежуточное соединение-269

Стадия 1. 5-Хлор-4-(гидроксиметил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)тиофен-2-карбальдегида (1,75 г, 6,82 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NCS (1,88 г, 14,1 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. Реакционную смесь разбавляли 50 мл водой и экстрагировали EtOAc (×2). Объединенный EtOAc слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

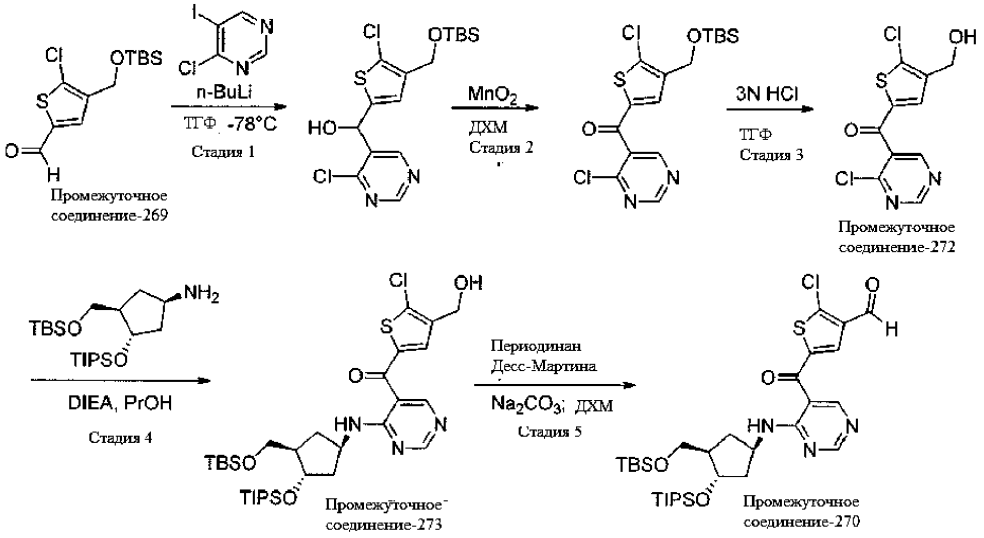
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,76 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,41-3,18 (уш. с, 1H).

Стадия 2. 4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлортиофен-2-карбальдегид.

К раствору 5-хлор-4-(гидроксиметил)тиофен-2-карбальдегида в ДХМ (30 мл), добавляли TBSCl (1,23 г, 8,19 ммоль) и 1H-имидазол (0,93 г, 13,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход = 1,7 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,78 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,65 (д, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Пример 144. 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропил-силил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлортиофен-3-карбальдегид, Промежуточное соединение-270



Стадия 1. [4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлор-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидина (1,2 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (37,3 мл) охлаждали при -78°C. К раствору добавляли по каплям 2,50 M n-BuLi в гексане (3,96 мл, 9,90 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. К смеси добавляли по каплям раствор 4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлортиофен-2-карбальдегида (1,2 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (7,5 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,4 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,97 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,48-3,09 (уш. с, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадия 2. [4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлор-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон, Промежуточное соединение-271.

К раствору [4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлор-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (1,88 г, 4,64 ммоль) в ДХМ (97,2 мл) добавляли MnO_2 (4,03 г, 46,4 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали несколько раз ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 1,59 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,13 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,65-4,58 (м, 2H), 0,86 (с, 10H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 3. [5-Хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон, Промежуточное соединение-272.

В 100-мл круглодонную колбу помещали [4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлор-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (2,07 г, 5,13 ммоль), ТГФ (24,0 мл) и 2,0 M HCl в воде (4,00 мл, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали 3× EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом ДХМ/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (выход = 1,17 г).

ЖХМС (FA): m/z = 291,1 (M+1).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][5-хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]метанон, Промежуточное соединение-273.

В сосуд для микроволнового нагрева, к раствору промежуточного соединения-260 (764 мг, 1,90 ммоль) и [5-хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (500 мг, 1,73 ммоль) в 1-пропаноле (14,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,00 мл, 5,74 ммоль). Реакционный сосуд продували аргоном и затем герметично закрывали. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C, затем упаривали in vacuo. К остатку добавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NH_4Cl (×2), водой (×1), насыщенным раствором хлорида натрия (×1) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом ДХМ/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого остатка (выход = 1,04 г).

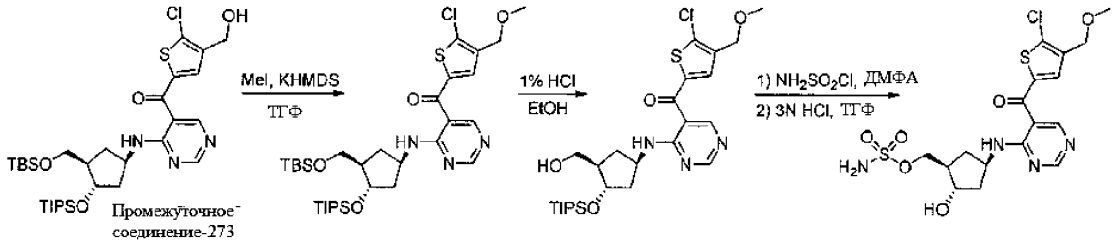
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 2H), 1,92 (с, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 5. 5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлортиофен-3-карбальдегид.

В 50-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][5-хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]метанон (0,57 г, 0,87 ммоль) и ДХМ (10 мл). К смеси добавляли периодинан Десс-Мартина (0,55 г, 1,31 ммоль) одной порцией и смесь перемешивали при охлаждении до 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного $NaHCO_3$, затем экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого остатка (выход = 0,88 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,04 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 4,88-4,76 (м, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 2H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,34-1,21 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Пример 145. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-218



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][5-хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил]метанон.

К раствору промежуточного соединения-273 (369 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (25,0 мл) добавляли MeI (0,19 мл, 2,96 ммоль), затем добавляли по каплям 1,0 М бис-(триметилсилил)амид калия в ТГФ (0,59 мл, 0,59 ммоль) при 10°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора $NaHCO_3$ и затем разбавляли Et_2O (30 мл) и достаточным количеством воды для растворения всех твердых веществ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали Et_2O (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 127 мг (34%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,87-4,73 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,62 (дд, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=10,0, 5,7 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,71 (ддд, J=12,9, 9,1, 6,0 Гц, 1H), 1,30-1,22 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. [5-хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][5-хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил]метанона (127 мг, 0,19 ммоль) в EtOH (3,5 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (4,50 мл, 0,54 ммоль) при комнатной температуре и смесь оставляли в холодильнике в течение 19 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли водой и EtOAc. После разделения двух слоев, водный слой экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20-50% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 87 мг (83%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,56 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,80 (г, J=7,6 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,32 (кв., J=4,6 Гц, 1H), 3,70 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,49 (дт, J=13,4, 8,1 Гц, 1H), 2,25-2,13 (м, 2H), 1,84 (дт, J=13,4, 6,5 Гц, 1H), 1,31 (дт, J=13,1, 7,9 Гц, 1H), 1,07 (с, 21H).

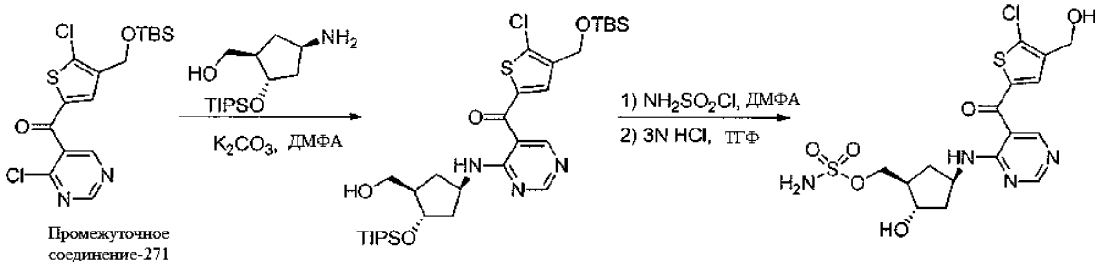
Стадия 3. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору [5-хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (87,1 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (1,87 мл, 24,2 ммоль) добавляли триэтиламин (0,15 мл, 1,10 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (90,8 мг, 0,79 ммоль) при 0°C и реакцию перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 3,0 М HCl (2,00 мл, 6,00 ммоль) при 0°C и затем реакционную смесь нагревали до к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенным $NaHCO_3$ и полученную смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором LiCl, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 67 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,24-4,12 (м, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,55-2,46 (м, 1H), 2,32-2,10 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 479,1 (M+H).

Пример 146. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-211



Промежуточное соединение-271

Стадия 1. [4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлор-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

Промежуточное соединение-259 (84,3 мг, 0,29 ммоль), Промежуточное соединение-271 (105 мг, 0,26 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,78 ммоль) и изо-PrOH (2,1 мл) помещали во флакон для реакции при микроволновом нагреве под атмосферой азота и перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали in vacuo. Остаток разбавляли EtOAc и смесь промывали насыщенным NH_4Cl (×2), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход = 143 мг).

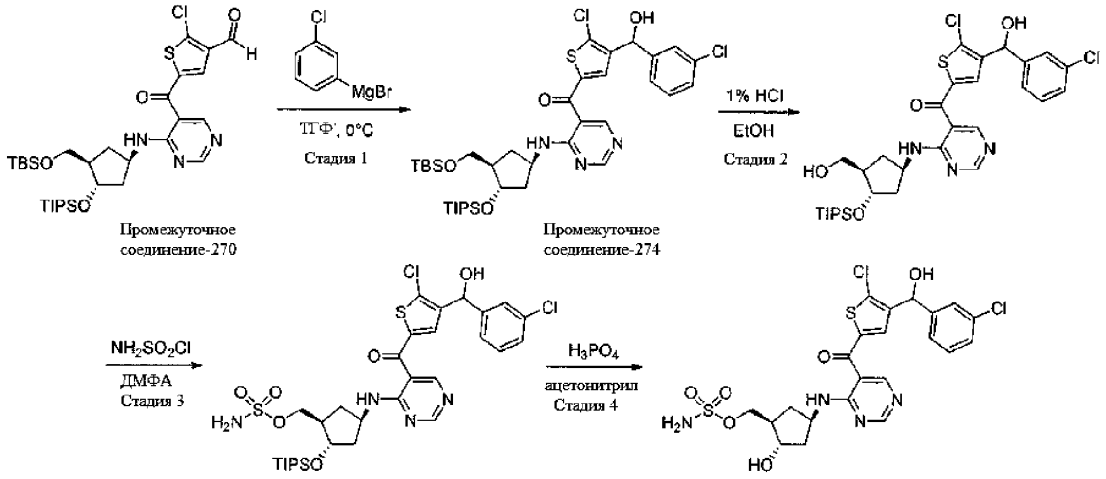
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,79 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,81 (кв., J=7,8 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,35-4,29 (м, 1H), 3,70 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,67 (т, J=5,0 Гц, 1H), 1,37-1,28 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Стадия 2. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору [4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-хлор-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (143 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (41,0 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли небольшое количество дополнительного хлорсульфонамида и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали 10% LiCl в воде (×2), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-70% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением желтого масла. Полученное масло разбавляли ТГФ (1,41 мл, 17,4 ммоль), 4,0 М HCl (0,94 мл, 3,76 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растирали со смесью изомеров гексана. Осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации, промывали смесь изомеров гексана и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (выход = 45 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,25-4,12 (м, 3H), 2,57-2,45 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,16 (ддд, J=12,5, 7,2, 4,0 Гц, 1H), 1,91 (дт, J=13,6, 7,4 Гц, 1H), 1,43 (дт, J=13,0, 9,2 Гц, 1H).

Пример 147. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-9



Стадия 1. [[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}-метанон и [[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}метанон, Промежуточное соединение-274.

К раствору промежуточного соединения-270 (373 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (5,34 мл) добавляли 0,5 М 3-хлорфенилмагний бромид в ТГФ (2,29 мл, 1,14 ммоль) при 0°C и смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли более 0,5 М 3-хлорфенилмагний бромида в ТГФ (1,5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 220 мг (50%) указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 766,3 (M+H).

Стадия 2. {5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропил-силил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору промежуточного соединения-274 (122 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (4,62 мл, 0,56 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем выдерживали в холодильнике в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 100 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 652,1 (M+H).

Стадия 3. {(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору продукта из стадии 2 (114 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (0,8 мл) добавляли хлорсульфонамид (40,5 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 120 мг (94%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 731,2 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат.

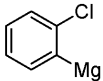
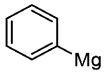
К раствору продукта из стадии 3 (125 мг, 0,17 ммоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли H_3PO_4 (1 мл) до 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1М Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили

над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 33 мг указанного в заголовке соединения.

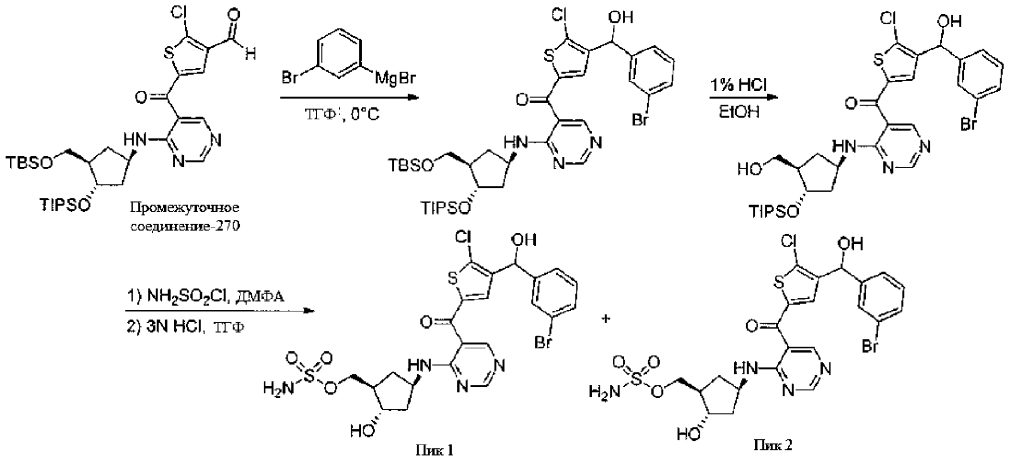
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,40-7,20 (м, 3H), 5,92 (с, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 3H), 2,54-2,42 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,47-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 574,9 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, начиная из соответствующего реактива Гриньяра на стадии 1.

Стадия 1 Реактив Гриньяра	№ соединения.
	Промежуточное соединение-85
	Промежуточное соединение-86
	Промежуточное соединение-56

Пример 148. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-16a, и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-16b



Стадия 1. {4-[(S)-(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

В раствор промежуточного соединения-270 (236 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (12,0 мл) добавляли 0,5 М 3-бромфенилмагний бромид в ТГФ (0,87 мл, 0,43 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 мин и затем нагревали до к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 94 мг (32%) указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 810,2 (M+H).

Стадия 2. {4-[(S)-(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

В раствор продуктов из стадии 1 (94 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (2,00 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (12 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь помещали в холодильник в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и упаривали in vacuo с получением 76 мг (94%) неочищенный указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 650,2 (M+H).

Стадия 3. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору продуктов из стадии 2 в ДМФА (15,0 мл) добавляли триэтиламин (0,14 мл, 1,01 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (0,24 г, 2,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2ч. К смеси добавляли 4 мл воды и 4 мл 12 М HCl, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 112 мг (18%) первого выходящего соединения и 152 мг (24%) второго выходящего соединения, данные которых описаны ниже.

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)-(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат.

Пик 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,87-4,73 (м, 1H), 4,28-4,09 (м, 3H), 2,59-2,44 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 1H), 1,51-1,37 (м, 1H).

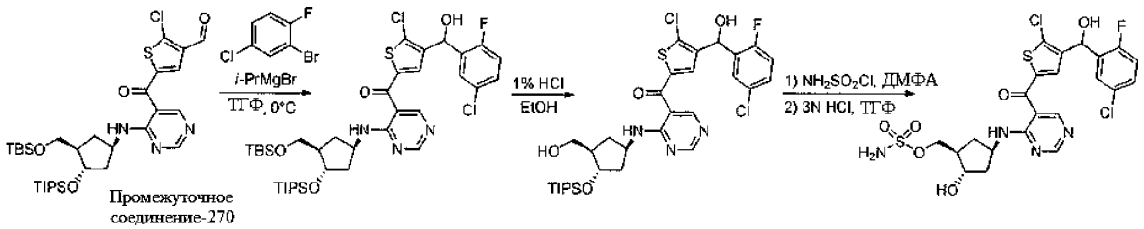
ЖХМС (FA): m/z = 618,9 (M+H).

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)-(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат.

Пик 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,87-4,73 (м, 1H), 4,31-4,07 (м, 3H), 2,59-2,41 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 1H), 1,52-1,34 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 618,9 (M+H).

Пример 149. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-48



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}метанон.

К раствору 3-бром-1-хлор-4-фторбензола (69,0 мкл, 0,57 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) при 0°C добавляли по каплям 2 М изопропилмагний хлорид в Et_2O (0,31 мл, 0,62 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем нагревали до к.т. в течение ночи. Полученную смесь по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения-270 (185 мг, 0,2 8 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) при -40°C и реакцию оставляли перемешиваться в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили добавлением на-

сыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,14 г (63%) указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 782,2 (M+H).

Стадия 2. {5-Хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

В раствор продуктов из стадии 1 (0,15 г, 0,20 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли 15 мл 1% HCl в растворе EtOH и реакцию оставляли стоять при 4°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo с получением 0,12 г (91%) неочищенный указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 668,6 (M+H).

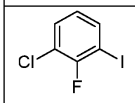
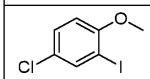
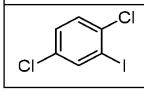
Стадия 3. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору продуктов из стадии 2 (120 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (0,85 мл) добавляли хлорсульфонамид (25,7 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли 6 М HCl (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 23 мг (21%) указанных в заголовке соединений.

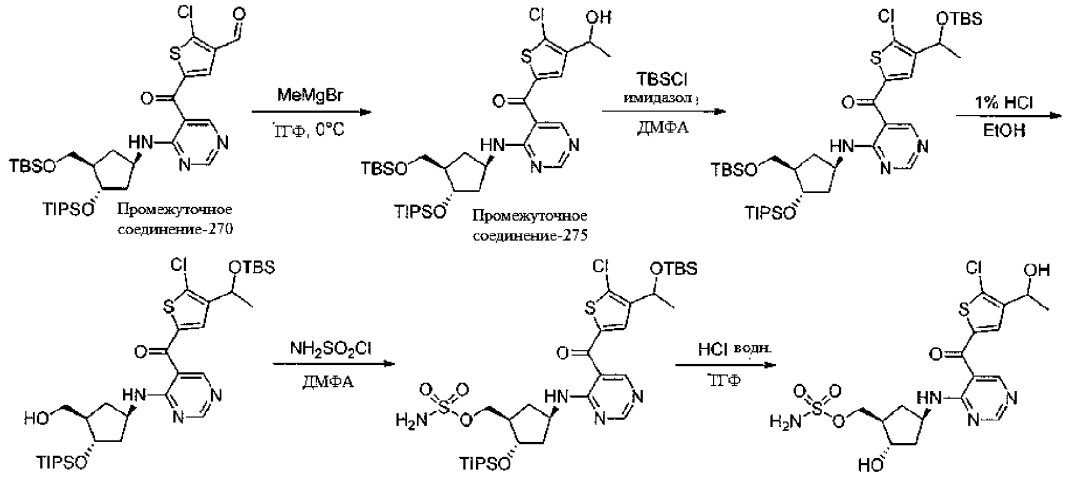
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40-7,28 (м, 1H), 7,10 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,27-4,09 (м, 3H), 2,60-2,44 (м, 1H), 2,36-2,23 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 1H), 1,52-1,33 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 591,1 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Стадия 1 галогенированный реагент	№ соединения.
	Промежуточное соединение-40
	Промежуточное соединение-63
	Промежуточное соединение-149

Пример 150. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат,
Промежуточное соединение-226



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанон, Промежуточное соединение-275.

Промежуточное соединение-270 (881 мг, 1,35 ммоль) растворяли в ТГФ (15,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 3,0 М метилмагний бромид. Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток очищали ISCO (50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанных в заголовке соединений в виде желтой пены (выход = 525 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,12-5,03 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 2,01 (д, J=3,5 Гц, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,50 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,32-1,19 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (д, J=0,6 Гц, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. {4-[(S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору продуктов из стадии 1 (525 мг, 0,79 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли 1H-имидазол (160 мг, 2,36 ммоль), N,N-диметиламинопиридин (9,59 мг, 78,5 мкмоль) и TBSCl (148 мг, 0,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl, разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным LiCl (×3), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанных в заголовке соединений в виде желтого масла (выход = 556 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,98 (кв., J=6,3 Гц, 1H), 4,80 (кв., J=8,1 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,66-3,51 (м, 2H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,39 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,34-1,20 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,88 (д, J=2,5 Гц, 18H), 0,10- -0,03 (м, 12H).

Стадия 3. {4-[(S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору продуктов из стадии 2 (556 мг, 0,71 ммоль) в EtOH (15,0 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (20,0 мл, 2,42 ммоль) при комнатной температуре и смесь оставляли стоять при 4°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in

vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (20-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанных в заголовке соединений в виде светлой желтой пены (выход = 244 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 668,3 (M+1).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

Раствор продуктов из стадии 3 (244 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли хлорсульфонамид (63,2 мг, 0,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали 10% LiCl в воде, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюата) с получением 210 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде светлой желтой пены.

ЖХМС (FA): m/z = 7 47,3 (M+1).

Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору продуктов из стадии 5 в ТГФ (5,00 мл, 61,6 ммоль) добавляли 4,0 М HCl (4,00 мл, 16,0 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растирали со смесью изомеров гексана. Осадок отфильтровывали с помощью вакуумной фильтрации, промывали смесью изомеров гексана и сушили в высоком вакууме с получением 134 мг (99%) указанных в заголовке соединений в виде твердого вещества желтого цвета.

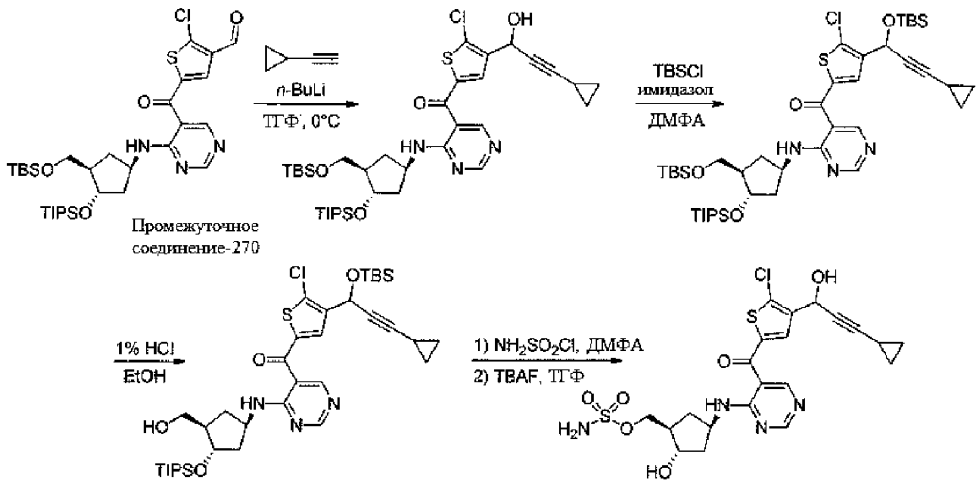
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,99 (кв., J=6,6 Гц, 2H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 3H), 2,56-2,46 (м, 1H), 2,32-2,11 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 4H).

ЖХМС (FA): m/z = 477,1 (M+1).

Соединение, приведенное в таблице ниже, было получено по аналогичной схеме, описанной выше, начиная с указанных исходных веществ, используемых на стадии 1.

Стадия 1 Реактив Гриньяра	№ соединения.
	Промежуточное соединение-141

Пример 151. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-150



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(1S)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(1R)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}метанон.

Раствор циклопропил ацетилена (0,20 мл, 2,41 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) охлаждали при -78°C в атмосфере аргона. К раствору добавляли по каплям 2,5 M n-BuLi в гексане (1,00 мл, 2,50 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь добавляли к раствору промежуточного соединения-270 (511 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) при -78°C в атмосфере аргона и реакцию перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили 10 мл насыщенного раствора NH_4Cl и оставляли нагреваться до к.т. Реакционную смесь экстрагировали Et_2O (×2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанных в заголовке соединений в виде желтой пены (выход = 373 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 718,4 (M+1).

Стадия 2. {4-[(1S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}-метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору продуктов из стадии 1 (377 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (3,34 мл) добавляли 1H-имидазол (107 мг, 1,57 ммоль), N,N-диметиламинопиридин (6,41 мг, 52,5 мкмоль) и TBSCl (98,8 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили насыщенным NH_4Cl и разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным LiCl (×3), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке ISCO (10% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанных в заголовке соединений в виде желтого масла (выход =311 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,81 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,80 (кв., J=8,4, 8,0 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,32-1,20 (м, 2H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (д, J=2,7 Гц, 18H), 0,81-0,65 (м, 4H), 0,14 (д, J=16,8 Гц, 6H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 3. {4-[(1S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-циклопропилпроп-2-ин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору продуктов из стадии 2 (311 мг, 0,37 ммоль) в EtOH (8,0 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (10,5 мл, 1,27 ммоль) при комнатной температуре и смесь оставляли стоять при 4°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, разбавляли водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (25% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанных в заголовке соединений в виде светлой желтой пены (выход = 179 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,55-2,41 (м, 1H), 2,25-2,11 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,40-1,26 (м, 2H), 1,11 (с, 21H), 0,91 (с, 9H), 0,84-0,75 (м, 2H), 0,68-0,56 (м, 2H), 0,16 (д, J=18,5 Гц, 6H).

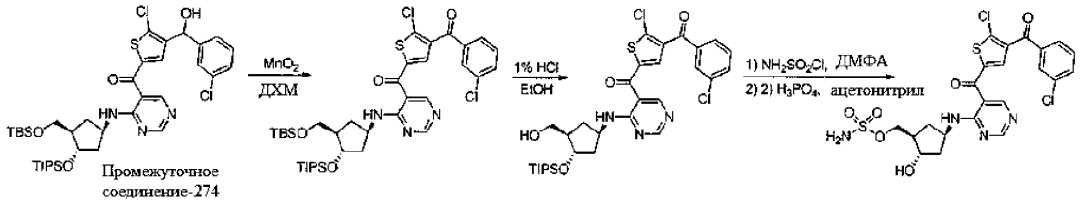
Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор продуктов из стадии 3 (179 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) охлаждали до 0°C, к которому добавляли триэтиламин (0,25 мл, 1,79 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (0,16 г, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем смесь нагревали до к.т. После 3 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои экстрагировали, промывали 10% водным раствором LiCl (×3), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением продуктов в виде почти белого твердого вещества. Остаток разбавляли ТГФ (2,0 мл) и затем добавляли к раствору TBAF гидрата (93,7 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде светлого оранжевого аморфного твердого вещества (выход = 57 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,24-4,11 (м, 3H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2.33-2,10 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1.34-1,26 (м, 1H), 0,82-0,76 (м, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H).

ЖХМС (FA): 527,1 (M+1).

Пример 152. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-207



Стадия 1. 4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][5-хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]метанон.

К раствору промежуточного соединения-274 (251 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MnO_2 (280 мг, 3,3 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ДХМ, затем добавляли EtOAc, получая 235 мг (94%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 762,7 (M+1).

Стадия 2. [5-Хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][5-хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]метанона (230 мг, 0,30 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (8,74 мл, 1,05 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1 ч до 0°C, затем выдерживали в холодильнике в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и упаривали in vacuo. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-45% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 160 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,79 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,68 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 4,88-4,78 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 2H), 2,55-2,47 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,38-1,30 (м, 1H), 1,07 (с, 21H).

Стадия 3. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору 5-хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (150 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли хлорсульфонамид (53,4 мг, 0,46 ммоль) при 0°C и реакцию перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (7 мл), экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученный остаток использовали в следующей стадии без очистки.

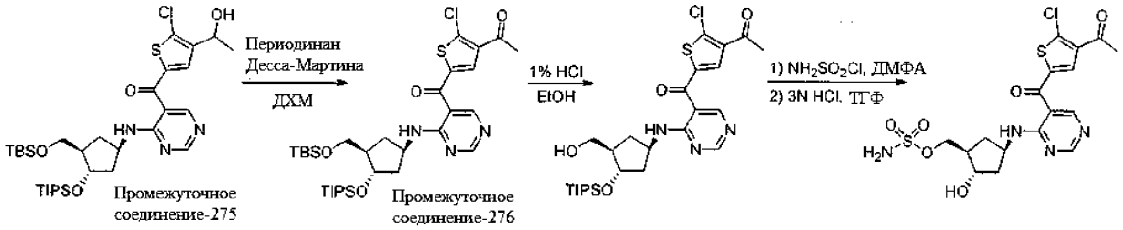
ЖХМС (FA): m/z = 727,1 (M+1).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-Хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

В 50-мл круглодонную колбу помещали {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат (170 мг, 0,23 ммоль) и CH_3CN (1 мл). Добавляли фосфорную кислоту (1 мл) при 0°C и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 M Na_2CO_3 (5 мл), экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением (51 мг, 38%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,82 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 4,84-4,74 (м, 1H), 4,25-4,12 (м, 3H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,50-1,39 (м, 1H).

Пример 153. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Ацетил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-242



Стадия 1. 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлор-3-тиенил)этанон, Промежуточное соединение-276.

В 100-мл круглодонную колбу под атмосферой азота помещали Промежуточное соединение-275 (0,11 г, 0,16 ммоль) и ДХМ (2,0 мл). К раствору добавляли периодинан Десс-Мартина (0,11 г, 0,25 ммоль) одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO (15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого аморфного твердого вещества (выход = 101 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,82 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,33-1,20 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 2. 1-(2-Хлор-5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)этанон.

К раствору 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлор-3-тиенил)этанона (101 мг, 0,15 ммоль) в этаноле (3,0 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (3,59 мл, 0,43 ммоль) при комнатной температуре и смесь оставляли стоять при 4°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (40-70% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого остатка (выход = 70 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 552,2 (M+1).

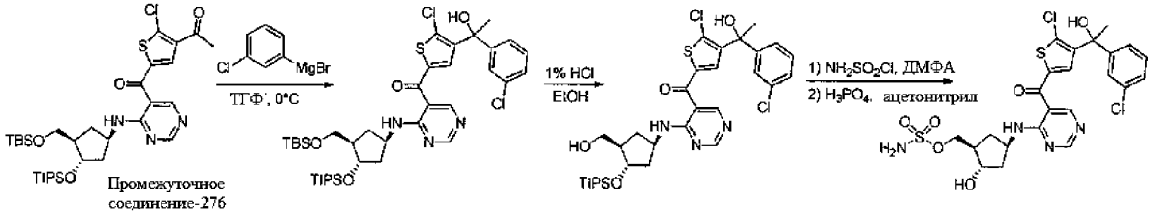
Стадия 3. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Ацетил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору 1-(2-хлор-5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)этанона (70 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (3,0 мл), охлажденного до 0°C, в атмосфере аргона добавляли хлорсульфонамид (21,9 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали 10% LiCl в воде (×3), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (50% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением сульфамата в виде желтой пены. Соединение разбавляли ТГФ (2,0 мл), 4,0 М HCl в воде (1,50 мл, 6,00 ммоль) добавляли при комнатной температуре, и реакцию перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде светлой желтой пены (выход = 54 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,87-4,77 (м, 1H), 4,25-4,12 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,32-2,11 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,50-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): 475,1 (M+1).

Пример 154. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-102



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанон.

В круглодонную колбу с холодильником помещали Промежуточное соединение-276 (150 мг, 0,22 ммоль) и продували аргоном. В реакционный сосуд добавляли ТГФ (2,10 мл) и раствор охлаждали до 0°C. К раствору добавляли по каплям 0,5 М 3-хлорфенилмагний бромида в ТГФ (2,93 мл, 1,46 ммоль) в течение 10 мин и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 113 мг (64%) указанного в заголовке продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,77 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 3H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,33-4,26 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,06 (с, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

Стадия 2. {5-Хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору смеси продуктов из стадии 1 (113 мг, 0,15 ммоль) в EtOH (0,9 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (4,20 мл, 0,51 ммоль) при 0°C и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C Затем выдерживали в холодильнике в течение ночи.

Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (6 мл), упаривали in vacuo, добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (FA): m/z = 664,2 (M+1).

Стадия 3. {(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору смеси продуктов из стадии 2 (91 мг, 0,14 ммоль)) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли хлорсульфонамид (31,6 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл), экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

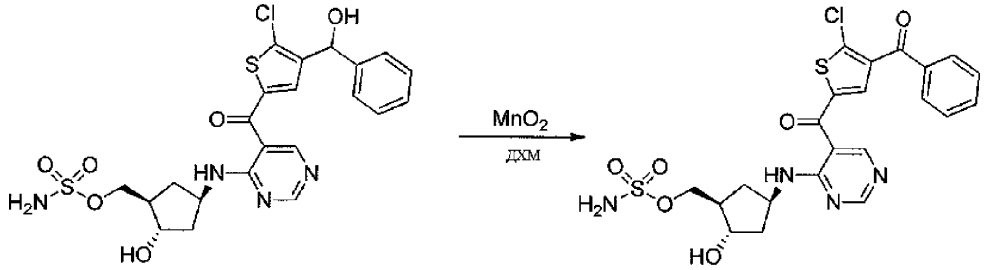
ЖХМС (FA): m/z = 743,4 (M+1).

Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

В 50-мл круглодонную колбу помещали смесь продуктов из стадии 3 (100 мг, 0,1 ммоль) и CH_3CN (1 мл). К раствору добавляли фосфорную кислоту (1 мл) до 0°C и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1M Na_2CO_3 (5 мл), экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением (7 мг, 9%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,78 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40-7,18 (м, 3H), 4,83-4,73 (м, 1H), 4,30-4,06 (м, 3H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 1H).

Пример 155. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Бензоил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-215



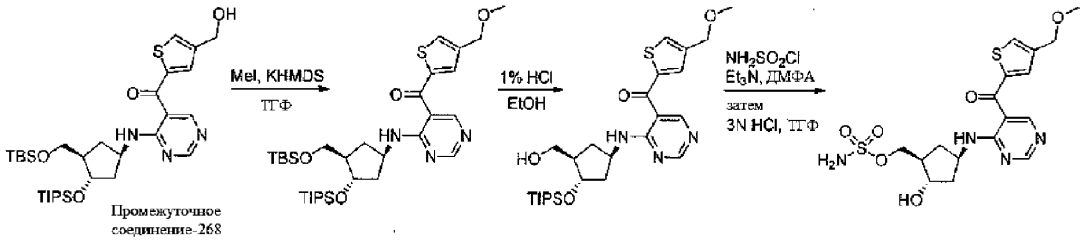
Стадия 1. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Бензоил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору, промежуточного соединения-56 (12,0 мг, 22,3 мкмоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли MnO_2 (19,4 мг, 0,22 ммоль) при комнатной температуре и реакцию контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход = 2 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,91-7,84 (м, 2H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 3H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,33-2,10 (м, 2H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,52-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): 537,4 (M+1).

Пример 156. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-217



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(метоксиметил)-2-тиенил]метанон.

Раствор промежуточного соединения-268 (0,50 г, 0,81 ммоль) в ТГФ (33 мл) охлаждали до 0°C. К раствору добавляли MeI (0,25 мл, 4,03 ммоль), затем добавляли по каплям 1,0 М бис-(триметилсилил)амид калия в ТГФ (0,81 мл, 0,81 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и смесь экстрагировали эфиром (3×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 0,23 г).

ЖХМС (FA): m/z = 635,1 (M+H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][4-(метоксиметил)-2-тиенил]метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(метоксиметил)-2-тиенил]метанона (0,22 г, 0,35 ммоль) в EtOH (8,7 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (8,8 мл, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Раствор герметично закрывали и помещали в холодильник на 19 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. К остатку добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения (выход = 0,16 г).

ЖХМС (FA): m/z = 520,3 (M+H).

Стадия 3. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат.

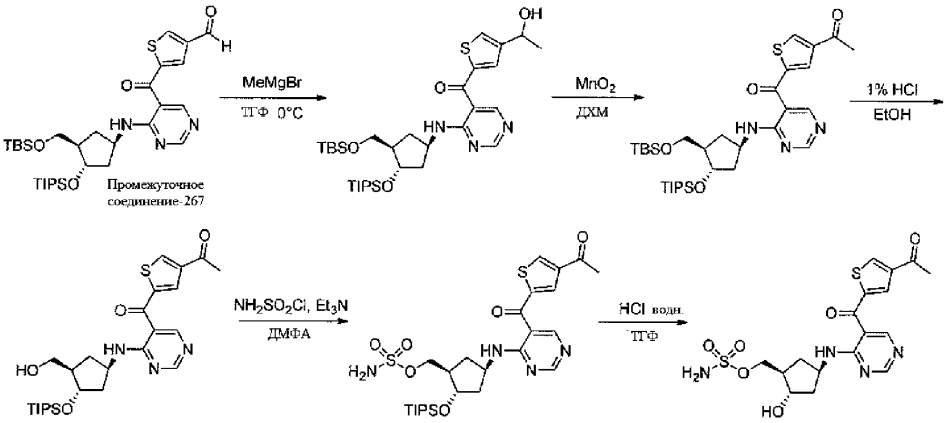
К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил][4-(метоксиметил)-2-тиенил]метанона (0,16 г, 0,31 ммоль) в ДМФА (4,2 мл) добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,92 ммоль) и хлорсульфонамид (88,9 мг, 0,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), затем добавляли 3,0 М HCl в воде (2,57 мл, 7,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 3н. NaOH до pH 10 и смесь

распределяли между водой и EtOAc. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали в/EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения (выход = 87 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,78 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,28-4,14 (м, 3H), 3,42 (с, 3H), 2,53 (дт, J=13,8, 7,7 Гц, 1H), 2,29 (т.кв., J=11,4, 5,7 Гц, 1H), 2,19 (ддд, J=12,5, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,45 (дт, J=13,0, 9,1 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 443,5 (M+H).

Пример 157. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Ацетил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-229



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]{4-[(1R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанон.

Раствор промежуточного соединения-267 (167 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) охлаждали до -40°C, добавляли по каплям 3,0 M метилмагний бромид в Et_2O (0,18 мл, 0,54 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -40°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали водой, затем добавляли насыщенный раствор хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 91 мг (53%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 634,4 (M+H).

Стадия 2. 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропил-силил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)этанон.

В раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(1S и 1R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}метанона (91 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли MnO_2 (187 мг, 2,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo с получением 87 мг (96%) неочищенного продукта.

ЖХМС (FA): m/z = 632,4 (M+H).

Стадия 3. 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)этанон.

В раствор 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропил-силил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)этанона (87 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (10 мл) и реакционную смесь помещали в холодильник в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo с получением 68 мг (95%) неочищенного продукта.

ЖХМС (FA): m/z = 519,2 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-Ацетил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидрокси-циклопентил]метилсульфамат.

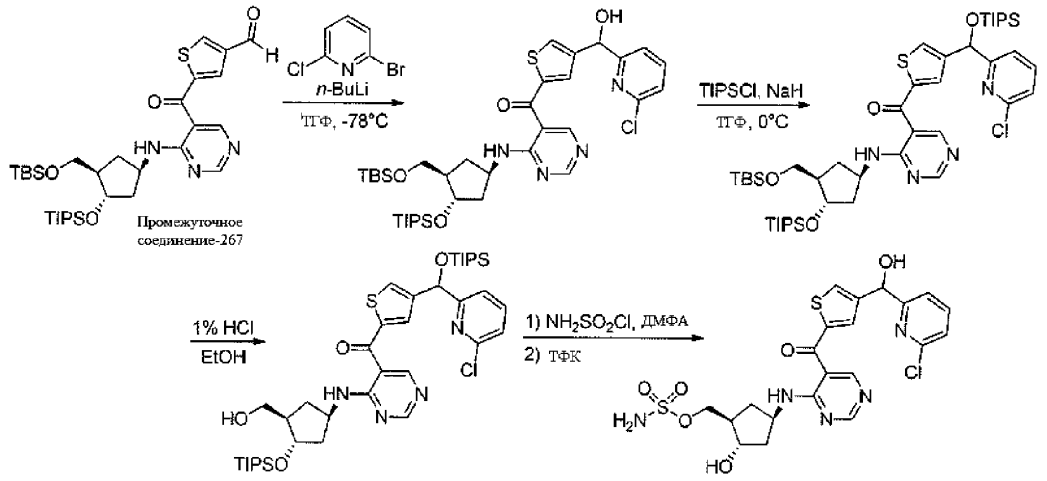
К раствору 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)этанона (22 мг, 0,04 ммоль) в ДМФА (0,19 мл) добавляли хлорсульфонамид (5,79 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли 6 M HCl (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над

$MgSO_4$ и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 18 мг (87%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,80 (с, 1H), 8,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 4,27-4,13 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 441,0 (M+H).

Пример 158. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-Хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-29



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}-метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}метанон.

Раствор 2-бром-6-хлорпиридин (339 мг, 1,76 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) охлаждали до -78°C. К раствору по каплям добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (0,81 мл, 2,03 ммоль) с помощью шприца при -78°C и перемешивали в течение 3 мин. Раствор охлаждали до -100°C в жидком азоте и гексановой бане. К смеси добавляли раствор промежуточного соединения-267 (838 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (3 мл) и реакционную смесь нагревали до -78°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 40 мл воды и смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 308 мг (31%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (с, 1H), 8,66-8,56 (м, 2H), 7,71-7,61 (м, 2H), 7,55 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 3,60 (дд, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=10,1, 5,8 Гц, 1H), 2,42 (дт, J=14,2, 7,9 Гц, 1H), 2,23-2,08 (м, 2H), 1,69 (тдд, J=12,9, 5,9, 2,0 Гц, 1H), 1,26-1,19 (м, 1H), 1,06 (с, 21H), 0,87 (д, J=0,8 Гц, 9H), 0,02 и 0,02 (каждый с, каждый 3H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4-{(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)[(триизопропилсилил)окси]-метил}-2-тиенил)метанон и [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4-{(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-тиенил)метанон.

К раствору смеси продуктов из стадии 1 (302 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (20,0 мл, 246 ммоль) добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (39,6 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. К смеси добавляли TIPSCl (239 мг, 1,24 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Раствор выливали в 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl и затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 301 мг (82%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,71 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,76 (г, J=8,0 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,60-3,46 (м, 2H), 2,47-2,32 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,41 (с, 1H), 1,03 (м, 42H), 0,85 (д, J=4,3 Гц, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 3. (4-{(S)-(6-Хлорпиридин-2-ил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и (4-{(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)[(триизопропилсилил)окси]метил}-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

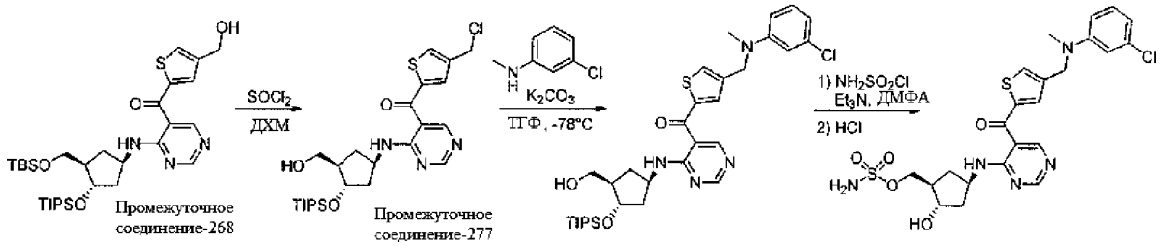
Раствор смеси продуктов из стадии 2 (302 мг, 0,34 ммоль) в 20 мл 1% HCl в растворе EtOH перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в 40 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и затем экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 162 мг (62%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-Хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору смеси продуктов из стадии 3 (220 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (98,4 мг, 0,85 ммоль) при комнатной температуре при перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в раствор 25 мл воды и 25 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток растворяли в растворе ТФК (16,0 мл, 208 ммоль) и воды (4,0 мл, 222 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток растворяли в 15 мл MeOH. Добавляли 1 мл N,N-диизопропилэтиламина для нейтрализации раствора. Полученную смесь выливали в 40 мл воды и затем экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-25% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением 79,5 мг (52%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,89-7,80 (м, 2H), 7,71 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 3H), 2,52 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,43 (м, 1H).

Пример 159. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(3-Хлорфенил)(метил)амино]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-138



Стадия 1. [4-(Хлорметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-277.

В раствор промежуточного соединения-268 (3,00 г, 4,84 ммоль) в ДХМ (136 мл) при 0°C добавляли тионил хлорид (0,35 мл, 4,84 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 ч и затем оставляли в холодильнике в течение ночи. После смесь упаривали in vacuo, остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 1,60 г (63%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 526,1 (M+H).

Стадия 2. (4-{[(3-Хлорфенил)(метил)амино]метил}-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

В пробирку для реакции при микроволновом нагреве помещали [4-(хлорметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон (0,18 г, 0,34 ммоль), N-метил-м-хлоранилин (194 мг, 1,37 ммоль), K_2CO_3 (474 мг, 3,43 ммоль) и ДМФА (6,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до к.т. смесь упаривали in vacuo и остаток разбавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,10 г (46%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 629,6 (M+H).

Стадия 3. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(3-Хлорфенил)(метил)амино]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

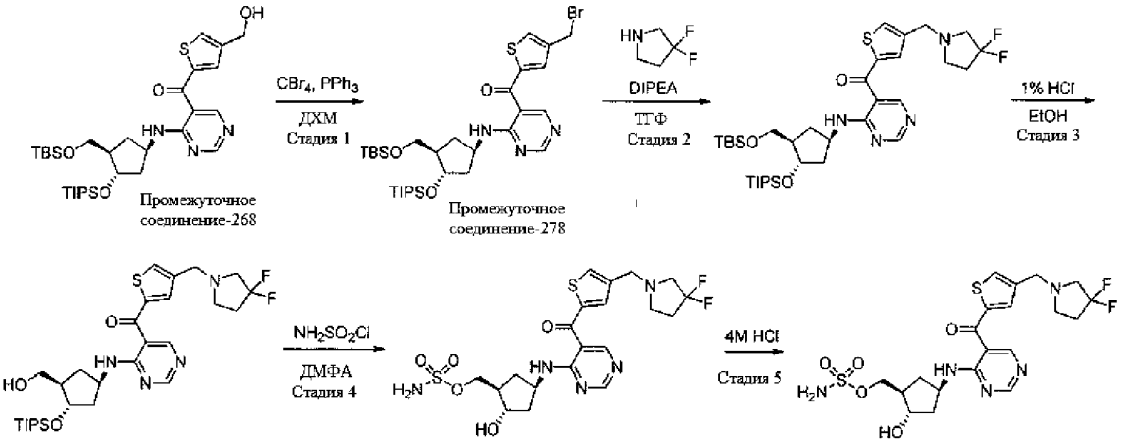
К раствору (4-{[(3-хлорфенил)(метил)амино]метил}-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (0,10 г, 0,16 ммоль) в ДМФА (1,9 мл) добавляли триэтиламин (26,6 мкл, 0,19 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (36,7 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли 6 М HCl (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили до-

бавлением воды и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 60 мг (68%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,80-6,68 (м, 2H), 6,65 (дд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,29-4,11 (м, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,48-1,32 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 552,1 (M+H).

Пример 160. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-228



Стадия 1. [4-(Бромметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-278.

Промежуточное соединение-268 (5,14 г, 8,29 ммоль) и CBr_4 (3,02 г, 9,12 ммоль) растворяли в ДХМ (50,0 мл) и затем PPh_3 (2,61 г, 9,95 ммоль) добавляли к раствору при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход = 4,92 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,63 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,59 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,89-4,74 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,30 (дт, J=6,3, 3,3 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=10,1, 5,8 Гц, 1H), 2,44 (дт, J=13,5, 8,1 Гц, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,71 (ддд, J=12,9, 9,1, 5,9 Гц, 1H), 1,31-1,20 (м, 1H), 1,06 (д, J=1,4 Гц, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}метанон.

К раствору [4-(бромметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (170 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,00 мл, 5,74 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин гидрохлорид (357 мг, 2,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 40 ч. Вещества охлаждали до к.т. и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (выход = 72 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 710 (M+1).

Стадия 3. {4-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}метанона (71,6 мг, 0,10 ммоль) в этаноле (2,0 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (2,50 мл, 0,30 ммоль) при комнатной температуре и смесь оставляли стоять при 4°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, разбавляли водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (50-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (выход = 41 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 596,3 (M+1).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

{4-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон (41 мг, 69,0 мкмоль), ДМФА

(2,0 мл) и хлорсульфонамид (11,9 мг, 0,10 ммоль) объединяли в 50-мл круглодонной колбе и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc и 10% водным раствором LiCl. Слои разделяли и органический слой промывали 10% раствором LiCl (×2), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (выход = 42 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 674,2 (M+1).

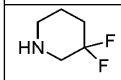
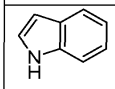
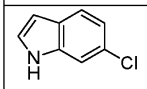
Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамата (41,8 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (1,50 мл) добавляли 4,0 М HCl в воде (1,00 мл, 4,00 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход = 27 мг).

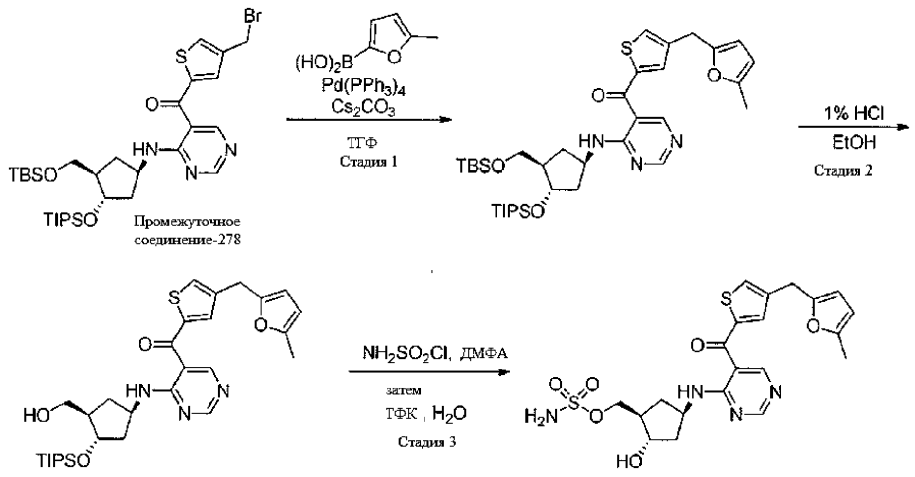
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,93 (т, J=13,1 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,58-2,47 (м, 1H), 2,36-2,11 (м, 4H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 518,1 (M+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующего амина, основания и растворителя на стадии 2. Следующие альтернативные условиях использовались в описанных стадиях реакции. Также приведен десилидирующий агент, который использовался на стадии 5.

Стадия 2 амин, основание и растворитель	Стадия 5 десилилирующий агент	№ соединения.
 *N,N*-диизопропилэтиламин ТГФ	TBAF	Промежуточное соединение-224
 KOH, ДМФА	TBAF	Промежуточное соединение-114
 K_2CO_3, ДМФА	водн. HCl	Промежуточное соединение-83
 Cs_2CO_3, ТГФ	водн. HCl	Промежуточное соединение-231

Пример 161. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-237



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}метанон.

Промежуточное соединение-278 (213 мг, 0,31 ммоль) и 5-метилфуран-2-борную кислоту (59,0 мг, 0,47 ммоль) растворяли в ТГФ (10,0 мл) в круглодонной колбе, затем к раствору добавляли Cs_2CO_3 (305 мг, 0,94 ммоль) и воду (2,00 мл, 111 ммоль). К смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (36,1 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C в течение 10 ч. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды и затем экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 62,2 мг (29%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 588 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,88 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,76 (кв., J=7,7 Гц, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,61-3,45 (м, 2H), 2,40 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,12 (с, 2H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,03 (с, 21H), 0,84 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]{4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}метанон.

Раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}метанона (62,1 мг, 0,09 ммоль) в 1% HCl в растворе EtOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем выливали в 25 мл насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-55% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 40,5 мг (78%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 571,3 (M+H).

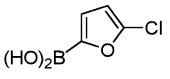
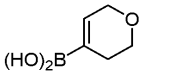
Стадия 3. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил]{4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}метанона (40,5 мг, 0,07 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (37,8 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и затем экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток растворяли в растворе ТФК (14,0 мл) и воды (6,0 мл), смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и к остатку добавляли MeOH (5 мл), воду (25 мл) и насыщенный раствор $NaHCO_3$ (25 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением 3,2 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

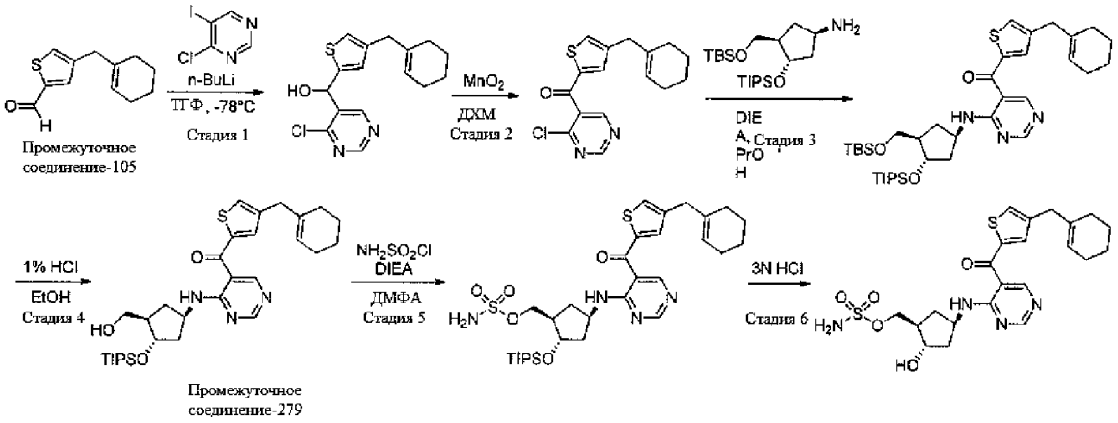
^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,82 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,82 (п, J=7,9 Гц, 1H), 4,26-4,13 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,90-1,84 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).

ЖХМС (AA): m/z = 493,2 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующего реактива Гриньяра на стадии 1.

Стадия 1 борная кислота	№ соединения.
	Промежуточное соединение-66
	Промежуточное соединение-196

Пример 162. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-140



Стадия 1. рац-(4-Хлорпиримидин-5-ил)[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в пример 131, стадия 7, используя альдегид, Промежуточное соединение-105.

ЖХМС (FA): m/z = 323,1 (M+H).

Стадия 2. (4-Хлорпиримидин-5-ил)[4-(циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 320,1 (M+H).

Стадия 3. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]метанон.

(4-Хлорпиримидин-5-ил)[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]метанон (0,15 г, 0,47 ммоль) и Промежуточное соединение-260 (0,21 г, 0,52 ммоль) взвешивали в 250-мл круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником. К полученной смеси добавляли изо-PrOH (3,8 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 287 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,81 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,49-5,43 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,61 (дд, J=10,0, 5,5 Гц, 2H), 3,55 (дд, J=10,1, 5,8 Гц, 2H), 3,25 (с, 2H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 4H), 1,32-1,21 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия 4. [4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-279.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]метанона (0,27 г, 0,39 ммоль) в EtOH (9,8 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (9,80 мл, 1,18 ммоль) при комнатной температуре. Раствор герметично закрывали и выдерживали в холодильнике в течение ночи. После 19 ч реакцию гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. К остатку добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии с колонкой ISCO, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (выход = 208 мг).

Стадия 5. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору [4-(циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (0,12 г, 0,21 ммоль) в ДМФА (3,3 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,51 ммоль) добавляли хлорсульфонамид (91,2 мг, 0,80 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем сушили, используя $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 140 мг неочищенного указанного в заголовке соединения.

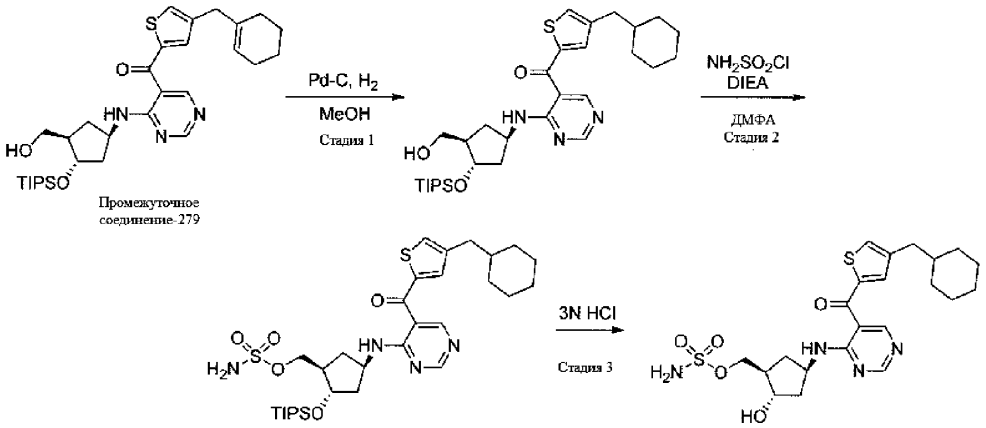
Стадия 6. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору неочищенного {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамата (0,14 г, 0,22 ммоль) в ТГФ (6,8 мл) добавляли 3,0 М HCl (1,2 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем реакцию нагревали до 45°C в течение 7 ч, а затем до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 36 мг указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 5,48-5,42 (м, 1H), 4,97-4,84 (м, 1H), 4,77-4,64 (м, 1H), 4,09 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 3H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,59-1,43 (м, 4H), 1,28 (дт, J=12,6, 9,3 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 493,4 (M+H).

Пример 163. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогексилметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-199



Промежуточное соединение-279

Стадия 1. [4-(Циклогексилметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору промежуточного соединения-279 (80,0 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 20% $Pd(OH)_2$/уголь, 50% воду (30,0 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 дней под атмосферой водорода (баллон). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo с получением 60 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 572,6 (M+H).

Стадия 1. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Циклогексилметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 162, стадия 5.

ЖХМС (FA): m/z = 651,7 (M+H).

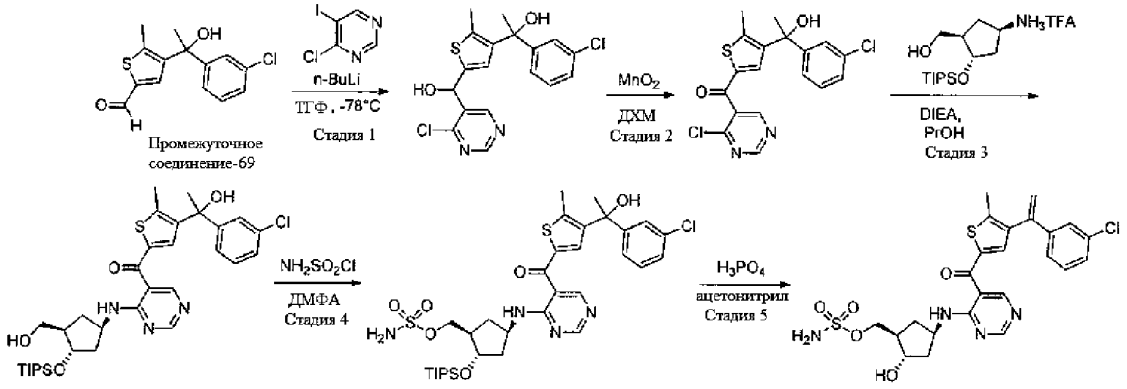
Стадия 3. {(1R,2S,4R)-Л-[(5-{[4-(Циклогексилметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 162, стадия 6.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 4,78-4,61 (м, 1H), 4,10 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (м, 2H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,71-1,47 (м, 6H), 1,35-1,06 (м, 5H), 0,99-0,82 (м, 2H).

ЖХМС (FA): m/z = 495,4 (M+H).

Пример 164. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Хлорфенил)винил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-100



Стадия 1. (1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-{5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил}этанол, (1S)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил} этанол, (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил}этанол и (1R)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-2-метил-3-тиенил}этанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в пример 131, стадия 7, используя альдегид, Промежуточное соединение-69.

ЖХМС (FA): m/z = 395,0 (M+H).

Стадия 2. рац-{4-[1-(3-Хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метил-2-тиенил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанную в заголовке смесь соединений получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,19-7,16 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

ЖХМС (FA): m/z = 392,9 (M+H).

Стадия 3. {4-[(1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метил-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(1R)-1-(3-Хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метил-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

Промежуточное соединение-262 (259 мг, 0,67 ммоль) взвешивали в круглодонную колбу. В реакционный сосуд добавляли ТФК (3,74 мл, 48,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь разбавляли толуолом и упаривали in vacuo. Остаток трижды подвергали азеотропной перегонке с толуолом, а затем остаток растворяли в изо-PrOH (5,8 мл). К раствору добавляли раствор {4-[1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метил-2-тиенил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (175 мг, 0,45 ммоль) в изо-PrOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду и экстрагировали EtOAc (×4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 194 мг (68%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 644,6 (M+H).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат и {(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору продуктов из стадии 1 (185 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (1,32 мл) добавляли хлорсульфонамид (60 мг, 0,5 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 200 мг (99%) неочищенных указанных в заголовке соединений в виде смеси.

ЖХМС (FA): m/z = 723,6 (M+H).

Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Хлорфенил)винил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

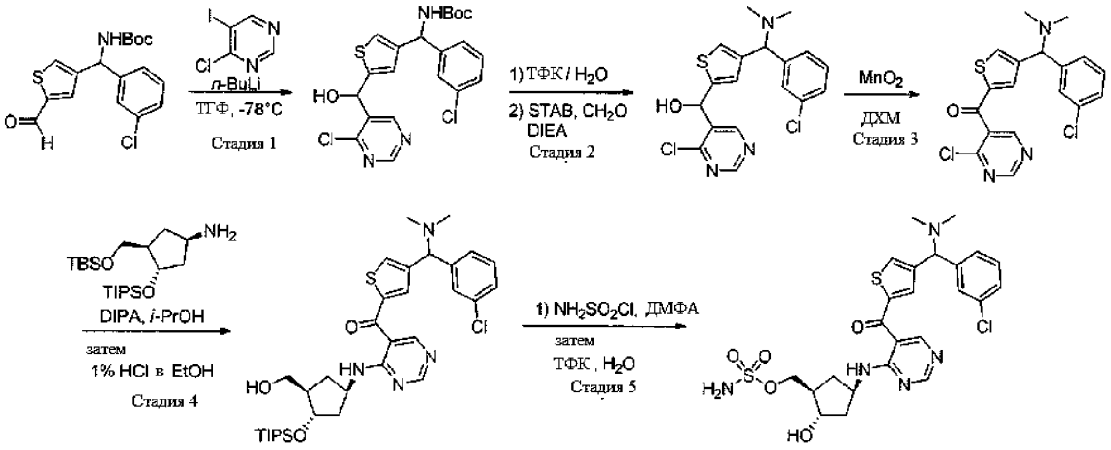
К раствору продуктов из стадии 2 (200 мг, 0,3 ммоль) в CH_3CN (2 мл) добавляли H_3PO_4 (2 мл, 30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М Na_2CO_3 и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с по-

лучением 90 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 3H), 7,22 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,81-4,69 (м, 1H), 4,25-4,13 (м, 3H), 2,52-2,45 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,45-1,37 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 549,1 (M+H).

Пример 165. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-153



Стадия 1. трет-Бутил [(S)-(3-хлорфенил){5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}метил]карбамат, трет-бутил [(S)-(3-хлорфенил){5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}метил]карбамат, трет-бутил [(R)-(3-хлорфенил){5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}метил]карбамат и трет-бутил [(R)-(3-хлорфенил){5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}метил]карбамат.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидине (293 мг, 1,22 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) охлаждали при -78°C. К раствору по каплям добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (1,14 мл, 2,85 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. К смеси добавляли по каплям раствор трет-бутил[(3-хлорфенил)(5-формил-3-тиенил)метил]карбамата (143 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили добавлением раствора уксусной кислоты (0,23 мл, 4,06 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при -78°C и смесь нагревали до к.т. К смеси добавляли 30 мл воды и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 136 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,95 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,96-5,38 (м, 2H), 5,28-5,14 (уш. с, 1H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2. (S)-(4-Хлорпиримидин-5-ил){4-[(S)-(диметиламино)(фенил)метил]-2-тиенил}метанол, (S)-(4-хлорпиримидин-5-ил){4-[(R)-(диметиламино)(фенил)метил]-2-тиенил}метанол, (R)-(4-хлорпиримидин-5-ил){4-[(S)-(диметиламино)(фенил)метил]-2-тиенил}метанол и (R)-(4-Хлорпиримидин-5-ил){4-[(R)-(диметиламино)(фенил)метил]-2-тиенил}метанол.

Смесь продуктов, полученных на стадии 1 (723 мг, 1,55 ммоль), растворяли в растворе ТФК (24,0 мл, 311 ммоль) и воды (6,00 мл, 333 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток разбавляли 30 мл MeOH, добавляли 1 мл N,N-диизопропилэтиламина для нейтрализации раствора. К раствору добавляли формальдегид (1,73 мл, 23,3 ммоль), затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,96 г, 14,0 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали с помощью флэш-колонки (20-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 163 мг (27%) указанного в заголовке соединения смесь.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,01 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,15 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,11-5,65 (уш. с, 1H), 4,19 (с, 1H), 2,14 (с, 6H).

Стадия 3. рац-{4-[(3-Хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору продуктов из стадии 2 (163 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (18,0 мл) добавляли MnO_2 (539 мг, 6,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси

добавляли MnO_2 (180 мг, 2,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 152 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,13 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 3H), 4,25 (с, 1H), 2,16 (с, 6H).

Стадия 4. {4-[(S)-(3-Хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(R)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору продукта из стадии 3 (203,5 мг, 0,52 ммоль), Промежуточное соединение-260 (416,8 мг, 1,04 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 2,08 ммоль) в изо-PrOH (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo, а затем 1% HCl в растворе EtOH (40 мл) добавляли к остатку. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор выливали в 1н. раствор NaOH (40 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и очищали хроматографией на колонке ISCO (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 289 мг (87%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,25 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 1H).

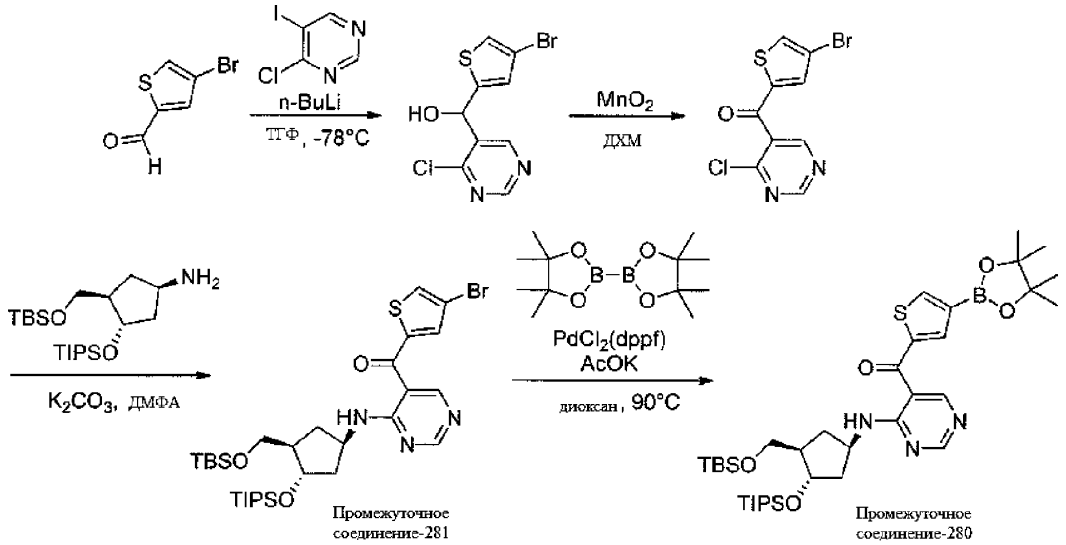
Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору продуктов из стадии 4 (275 мг, 0,43 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (147,9 мг, 1,28 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток растворяли в растворе ТФК (16,0 мл, 208 ммоль) и воды (4,0 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и добавляли к остатку MeOH (5 мл) и 1н. раствор NaOH добавляли к смеси для подщелачивания до pH 12. После упаривания, остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением 168 мг (70%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,78-4,66 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 3H), 2,48-2,33 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 1H), 2,16 (с, 6H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,81 (дд, J=8,4, 4,8 Гц, 1H), 1,38-1,27 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 566,1 (M+H).

Пример 166. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-тиенил]-метанон, Промежуточное соединение-280



Стадия 1. рац-(4-Бром-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 7.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,99 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,23 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,37-2,51 (уш. с, 1H).

Стадия 2. (4-Бром-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 8.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,25 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 1H).

Стадия 3. (4-Бром-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-281.

К раствору промежуточного соединения-260 (4,66 г, 11,6 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли (4-бром-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (3,20 г, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч и затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 6,58 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

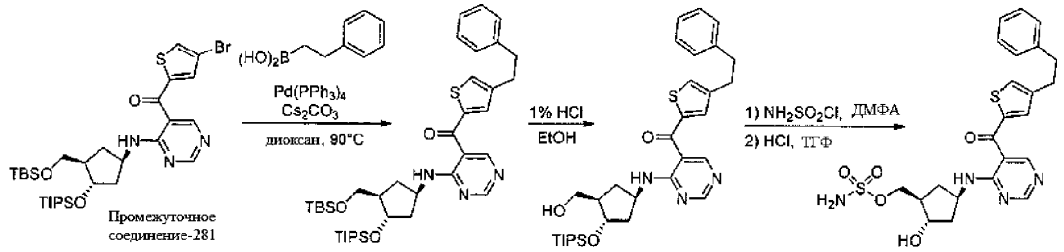
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,77-4,69 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 2H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,24-1,18 (м, 1H), 1,04-0,97 (м, 21H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-тиенил]-метанон.

(4-Бром-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропил-силил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон (1,00 г, 1,50 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (494 мг, 1,94 ммоль) и ацетат калия (44 0 мг, 4,4 9 ммоль) взвешивали во флаконе для микроволнового нагрева и во флакон добавляли 1,4-диоксан (26,0 мл) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]палладий(II)дихлорид (61,5 мг, 0,07 ммоль) добавляли к смеси и реакционный сосуд продували аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. К смеси добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (110 мг), бис-(пинаколато)дибор (650 мг) и ацетат калия (530 мг) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 7 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли 40 мл водой и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 400 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 716,5 (M+H).

Пример 167. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-108



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]метанон.

Фенэтилборную кислоту (118 мг, 0,79 ммоль) и Промежуточное соединение-281 (0,35 г, 0,52 ммоль) взвешивали во флакон для микроволнового нагрева с мешалкой. 1,4-Диоксан (12,0 мл), воду (0,80 мл, 44 ммоль) и Cs_2CO_3 (597 мг, 1,83 ммоль) добавляли к смеси и реакционный сосуд продували аргоном. $Pd(PPh_3)_4$ (90,7 мг, 0,08 ммоль) добавляли к смеси и реакцию нагревали при 140°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 60 мг (16%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 695,4 (M+H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]метанона (60,0 мг, 0,09 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (12,0 мл, 1,45 ммоль) и реакционную смесь выдерживали в холодильнике в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 50 мг (100%) неочищенного указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 581,3 (M+H).

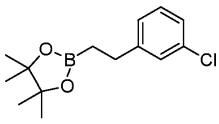
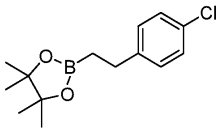
Стадия 3. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}-амино)пиримидин-5-ил][4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]метанона (50 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли триэтиламин (14,4 мкл, 0,10 ммоль) и хлорсульфонамид (19,9 мг, 0,17 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли 6 М HCl (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 23 мг (53%) указанного в заголовке соединения.

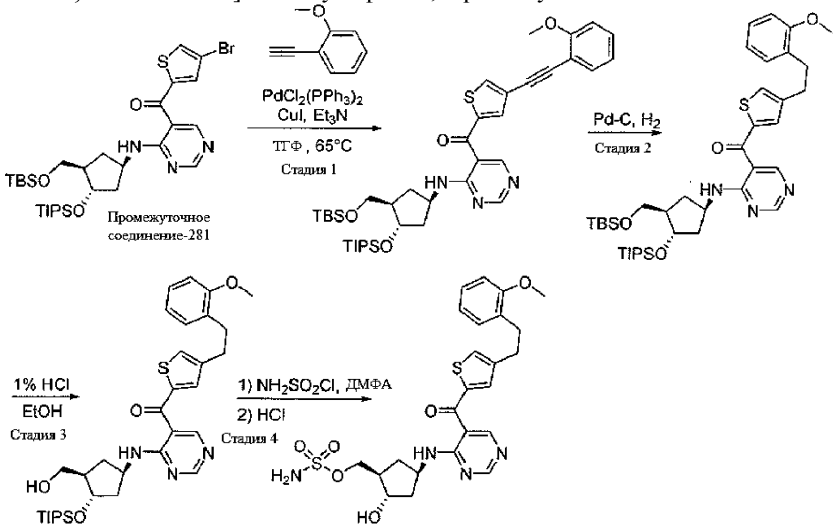
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 8,42 (м, 2H), 7,59 (дд, J=42,0, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=18,2, 1,3 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 3H), 7,23-7,14 (м, 2H), 4,85-4,73 (м, 1H), 4,29-4,10 (м, 3H), 3,37-3,27 (м, 2H), 3,06-2,88 (м, 2H), 2,58-2,44 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,49-1,34 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 503,2 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Стадия 1 Реагент	№ соединения.
	Промежуточное соединение-146
	Промежуточное соединение-178

Пример 168. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-183



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(2-метоксифенил)этинил]-2-тиенил}метанон.

В круглодонную колбу добавляли Промежуточное соединение-281 (0,93 г, 1,4 ммоль), 1-этинил-2-метоксибензол (202 мг, 1,53 ммоль), CuI (26,5 мг, 0,139 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97,6 мг, 0,14 ммоль), триэтиламин (5,00 мл, 35,9 ммоль) и ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 0,20 г (20%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 721,3 (M+H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}метанон.

В раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[(2-метоксифенил)этинил]-2-тиенил}метанона (0,20 г, 0,28 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% палладий на угле (100 мг). Смесь перемешивали под атмо-

сферой водорода при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo с получением 0,18 г (90%) неочищенного указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 725,3 (M+H).

Стадия 3. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил]{4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]{4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}метанона (0,18 г, 0,25 ммоль) в EtOH (5,8 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (29,6 мл, 3,57 ммоль) и реакционную смесь оставляли в холодильнике в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 0,15 г (99%) неочищенного указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 611,2 (M+H).

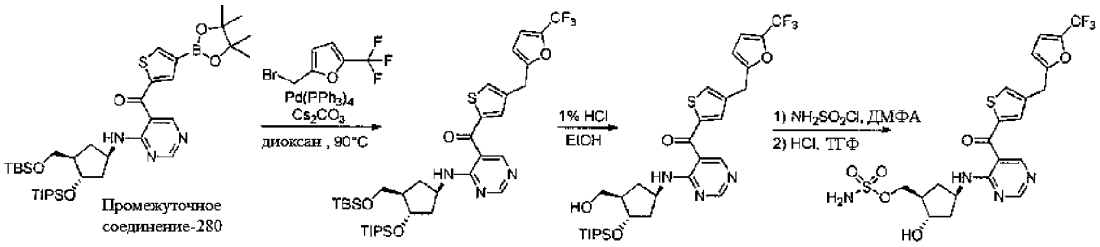
Стадия 4. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил]{4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}метанона (0,15 г, 0,24 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли триэтиламин (41,1 мкл, 0,30 ммоль) и хлорсульфонамид (56,8 мг, 0,49 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли 6 М HCl (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 64 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 2H), 7,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,19 (тд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,30-4,13 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,94 (с, 4H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 1,98-1,81 (м, 1H), 1,52-1,34 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 533,2 (M+H).

Пример 169. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[(4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)-карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-119



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)метанон.

2-(Бромметил)-5-(трифторметил)фуран (54,1 мг, 0,24 ммоль) и Промежуточное соединение-280 (141 мг, 0,20 ммоль) взвешивали во флакон для микроволнового нагрева с мешалкой. Добавляли 1,4-диоксан (4,5 мл), воду (0,30 мл, 17 ммоль) и Cs_2CO_3 (224 мг, 0,69 ммоль) и реакционный сосуд продували аргоном. К смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (34,1 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали при 125°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 80 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 739,4 (M+H).

Стадия 2. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил](4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил](4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)метанона (80 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (15,0 мл, 1,81 ммоль) и реакционную смесь выдерживали в холодильнике в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 64 мг (95%) неочищенного указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 624, 3 (M+H).

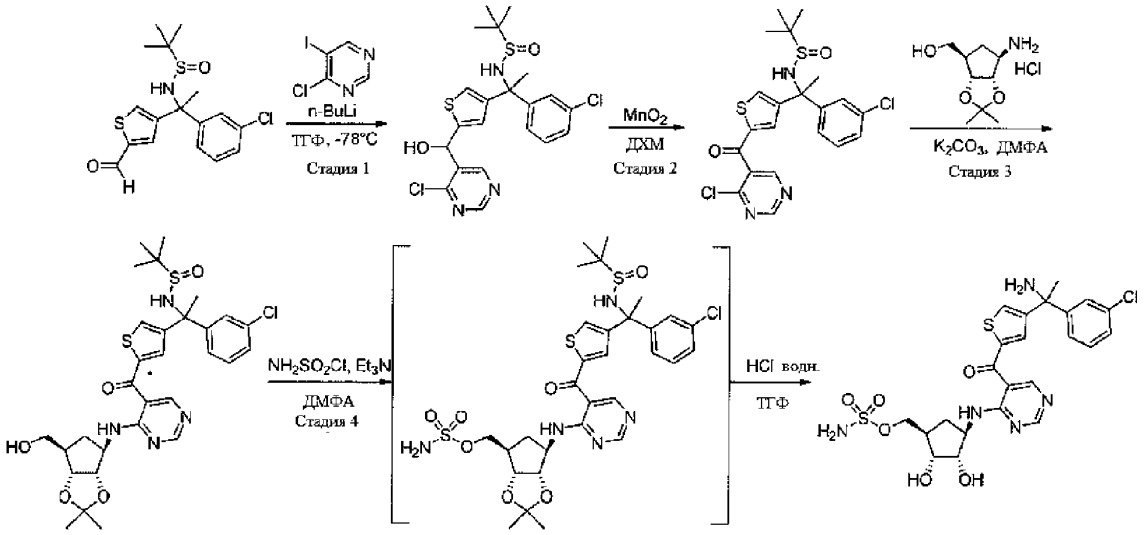
Стадия 3. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[(4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)-карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил](4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)метанона (64 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (1,24 мл) добавляли триэтиламин (17,2 мкл, 0,12 ммоль) и хлорсульфонамид (23,7 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли 6 М HCl (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 16 мг (28%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,63 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=3,4, 1,3 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=3,4, 0,7 Гц, 1H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,26-4,16 (м, 3H), 4,14 (с, 2H), 2,62-2,43 (м, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 547,1 (M+H).

Пример 170. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-Амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-8



Стадия 1. N-[(1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-{5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, N-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, N-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид и N-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 7.

ЖХМС (FA): m/z = 482,5 (M-H).

Стадия 2. рац-N-[1-(3-Хлорфенил)-1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 482,3 (M+H).

Стадия 3. N-[(1S)-1-(3-Хлорфенил)-1-{5-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид и N-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-{5-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору продуктов из стадии 2 (0,30 г, 0,62 ммоль) и [(3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол гидрохлорида (167 мг, 0,75 ммоль) (для синтеза данных исходных веществ см.: Claiborne, C.F. et al., PCT Application Publication WO 2008/019124) в ДМФА (9,4 мл) добавляли карбонат калия (258 мг, 1,87 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Выпадал осадок, который собирали фильтрованием и промывали водой. Остаточное твердое вещество сушили в высоком вакууме и получали 315 мг указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 633,7 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-Амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор смеси продуктов из стадии 3 (0,30 г, 0,47 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) и ТГФ (4,0 мл) охлаждали до -78°C, к которому добавляли триэтиламин (1,65 мл, 11,9 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (1,26 г, 10,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 80 мин. Реакционную смесь гасили добавлением EtOH (15 мл) и смесь оставляли нагреваться до к.т. К смеси добавляли 3,0 М HCl в воде (7,85 мл, 23,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 3 М NaOH до pH 10. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO, элюируя градиентом ДХМ/MeOH с получением указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества (выход = 220 мг).

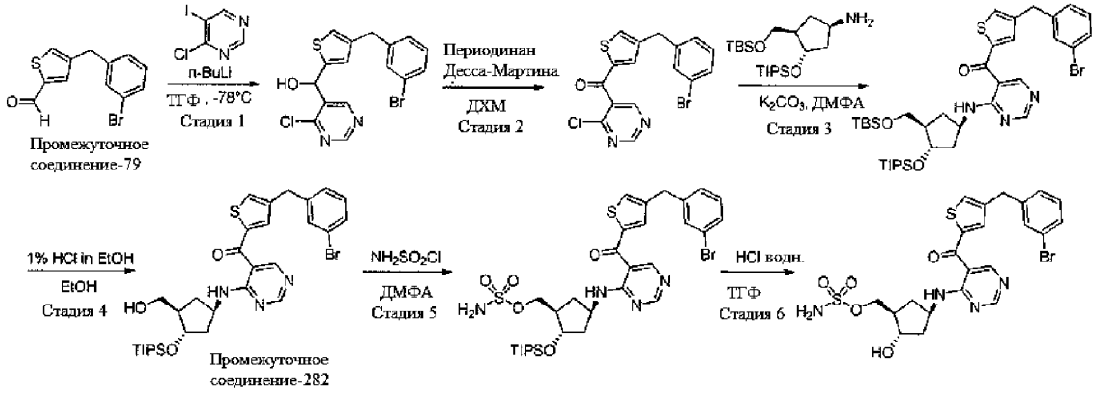
^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,77 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,41-7,30 (м, 3H), 4,86 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,72 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,51-4,39 (м, 1H), 4,13-4,02 (м, 2H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,78 (кв., J=5,8 Гц, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 2H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,17-1,11 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 568,2 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения.
Промежуточное соединение-158	Промежуточное соединение-27b
Промежуточное соединение-160	Промежуточное соединение-27a
Промежуточное соединение-92	Промежуточное соединение-202

Пример 171. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-59



Стадия 1. рац-[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанные в заголовке соединения получали по такому же способу, как в примере 134, стадия 1, исходя из промежуточного соединения-79.

ЖХМС (FA): m/z = 396,9 (M+1).

Стадия 2. [4-(3-Бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанные в заголовке соединения получали по такому же способу, как в примере 134, стадия 2.

ЖХМС (FA): m/z = 394,9 (M+1).

Стадия 3. [4-(3-Бромбензил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-(3-бромбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (245 мг, 0,62 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Промежуточное соединение-260 (375 мг, 0,93 ммоль), затем добавляли K_2CO_3 (215 мг, 1,5 6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 13 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (15% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элю-

ента) с получением 445 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,78 (с, 1H), 8,69-8,56 (м, 2H), 7,42-7,30 (м, 4H), 7,18 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,86-4,72 (м, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,61 (дд, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=10,0, 5,8 Гц, 1H), 2,49-2,36 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,34-1,17 (м, 1H), 1,06 (с, 21H), 0,88 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

Стадия 4. [4-(3-Бромбензил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-282.

К раствору [4-(3-бромбензил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}-метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (150 мг, 0,20 ммоль) в EtOH (8,0 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (2,0 мл, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20-40% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 113 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,78 (с, 1H), 8,69 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,43-7,29 (м, 4H), 7,18 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,31 (кв., J=4,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,74-3,63 (м, 2H), 2,49 (дт, J=13,3, 8,2 Гц, 1H), 2,25-2,12 (м, 2H), 1,84 (дт, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,74 (т, J=4,8 Гц, 1H), 1,36-1,23 (м, 2H), 1,06 (с, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 646,1 (M+H).

Стадия 5. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору [4-(3-бромбензил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (110 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (39,4 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (1-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 101 мг (78%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого липкого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,79 (с, 1H), 8,72-8,59 (м, 2H), 7,45-7,30 (м, 4H), 7,19 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,88-4,75 (м, 1H), 4,34 (кв., J=5,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,67-2,53 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 1,90 (дт, J=13,1, 6,4 Гц, 1H), 1,46 (дт, J=13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,05 (с, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 725,1 (M+H).

Стадия 6 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамата (95,0 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли 4,0 М HCl (2,00 мл, 8,00 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 66 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,35-7,20 (м, 2H), 4,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,77-4,62 (м, 1H), 4,09 (дд, J=9,6,6,1 Гц, 1H), 4,04-3,87 (м, 4H), 2,31 (дт, J=13,6, 7,5 Гц, 1H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,33-1,20 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 569,1 (M+H).

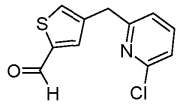
Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Следующие альтернативные условиях использовались в описанных стадиях реакции.

Стадия 2. Окислитель A: MnO_2, B: периодинан Десс-Мартина.

Стадия 3. Основание/растворитель A: K_2CO_3/ДМФА, B: N,N-диизопропилэтиламин/изо-PrOH

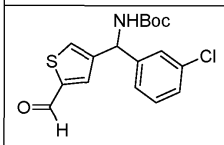
Стадия 5. Приведение в контакт происходило A: без триэтиламина, B: с триэтиламином.

Стадия 6. Десилидирующий агент/растворитель A: HCl/ТГФ, B: TBAF/ТГФ, C: ТФК/вода, D: H_3PO_4/CH_3CN.

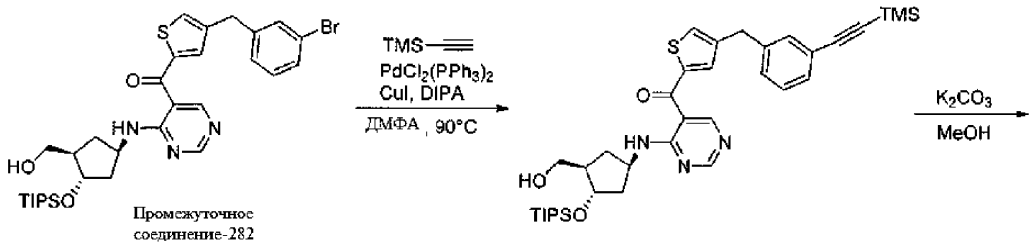
Исходное соединение	Условие реакции	№ соединения.
Промежуточное соединение-90	Стадия 2: A Стадия 3: A	Промежуточное соединение-19
	Стадия 5: B Стадия 6: A	
	Стадия 2: A Стадия 3: A Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-71
Промежуточное соединение-104	Стадия 2: A Стадия 3: A Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-53
Промежуточное соединение-109	Стадия 2: A Стадия 3: A Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-46
Промежуточное соединение-78	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-43
Промежуточное соединение-114	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 5: B Стадия 6: D	Промежуточное соединение-62
Промежуточное соединение-234	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 5: A Стадия 6: D	Промежуточное соединение-335
Промежуточное соединение-59	Стадия 2: B Стадия 3: A Стадия 5: B	, Промежуточное соединение-82

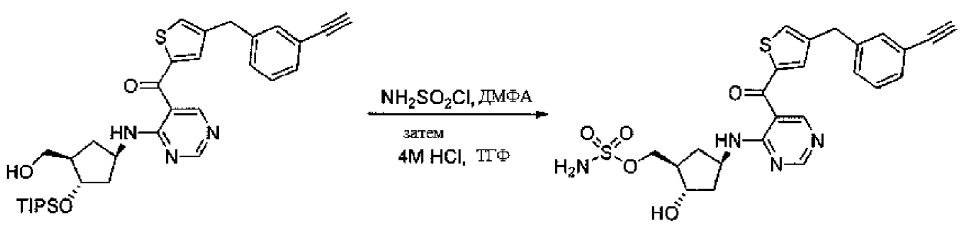
	Стадия 6: A	
Промежуточное соединение-98	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-88
Промежуточное соединение-99	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-97
Промежуточное соединение-100	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-165
Промежуточное соединение-101	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-157
Промежуточное соединение-105	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-140
Промежуточное соединение-106	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-118
Промежуточное соединение-107	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-107
Промежуточное соединение-	Стадия 2: A Стадия 3: B	Промежуточное соединение-112

108	Стадия 5: B Стадия 6: A	
Промежуточное соединение-113	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-179
Промежуточное соединение-117	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-135
Промежуточное соединение-67	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-96
Промежуточное соединение-97	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-77
Промежуточное соединение-81	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: B	Промежуточное соединение-106
Промежуточное соединение-82	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: B	Промежуточное соединение-117
Промежуточное соединение-69	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: B	Промежуточное соединение-5
	Стадия 2: A	Промежуточное

Промежуточное соединение-84	Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: C	соединение-51
Промежуточное соединение-88	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: C	Промежуточное соединение-17
Промежуточное соединение-91	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: C	Промежуточное соединение-4
	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: C	Промежуточное соединение-36
Промежуточное соединение-161	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: C	Промежуточное соединение-47
Промежуточное соединение-60	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: A	Промежуточное соединение-72
Промежуточное соединение-61	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: A Стадия 6: A	Промежуточное соединение-33
Промежуточное соединение-64	Стадия 2: A Стадия 3: B Стадия 5: B Стадия 6: A	Промежуточное соединение-57

Пример 172. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Этинилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-70





Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил](4-{3-[(триметилсилил)этинил]бензил}-2-тиенил)метанон.

В пробирку для реакции при микроволновом нагреве помещали $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10,3 мг, 0,015 ммоль), CuI (2,81 мг, 0,015 ммоль) и PPh_3 (15,5 мг, 0,06 ммоль). К смеси добавляли раствор промежуточного соединения-282 (190 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (1,0 мл), затем добавляли N,N-диизопропиламин (1,00 мл,

7,14 ммоль) и реакционный сосуд закрывали крышкой в атмосфере аргона. К смеси добавляли (триметилсилил)ацетилен (62,5 мкл, 0,44 ммоль) с помощью шприца и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (60 мл). Раствор промывали 0,5N HCl, затем добавляли насыщенный раствор хлорида натрия, а затем сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 162 мг (79%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

ЖХМС (FA): m/z = 662,4 (M+H).

Стадия 2. [4-(3-Этинилбензил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)-пиримидин-5-ил](4-{3-[(триметилсилил)этинил]бензил}-2-тиенил)метанона (155 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли K_2CO_3 (64,7 мг, 0,47 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в ДХМ в качестве элюента) с получением 91 мг (80%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,78 (с, 1H), 8,71-8,59 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 5H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,76-3,63 (м, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 2H), 1,84 (дт, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,69 (т, J=5,0 Гц, 1H), 1,36-1,23 (м, 1H), 1,07 (с, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 590,3 (M+H).

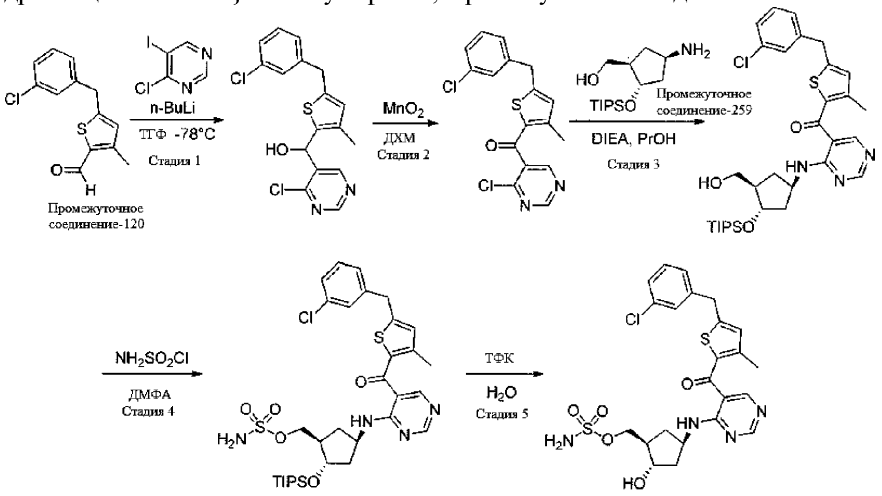
Стадия 3. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-Этинилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору [4-(3-этинилбензил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (90,0 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (35,2 мг, 0,31 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток сушили в высоком вакууме в течение некоторого времени. Остаток разбавляли ТГФ (2,0 мл) и к раствору добавляли 4,0 М HCl в воде (2,00 мл, 8,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 68 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,41 (д, J=11,9 Гц, 3H), 7,32 (с, 3H), 4,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,77-4,63 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,08 (дд, J=9,7, 6,1 Гц, 1H), 4,03-3,89 (м, 3H), 3,29 (с, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,32-1,20 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 513,2 (M+H).

Пример 173. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-Хлорбензил)-3-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-233



Стадия 1. рац-[5-(3-Хлорбензил)-3-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

К раствору 4-хлор-5-йодпиримидина (1,06 г, 4,39 ммоль) в ТГФ (60,0 мл) добавляли 2,50 М n-BuLi в гексане (3,92 мл, 9,81 ммоль) при -78°С в атмосфере аргона и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли Промежуточное соединение-120 (1,00 г, 3,99 ммоль) в виде раствора в ТГФ (10,0 мл, 123 ммоль) при -78°С и реакцию оставляли перемешиваться при -78°С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением раствора AcOH (0,60 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (15 мл) и раствор нагревали до к.т. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,14 г (78%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 366,9 (M+H).

Стадия 2. [5-(3-Хлорбензил)-3-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору [5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (243 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли MnO_2 (578 мг, 6,65 ммоль) и смесь перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаточное твердое вещество промывали ДХМ несколько раз. Фильтрат упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 182 мг (75%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,13 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,51 (с, 3H).

Стадия 3. [5-(3-Хлорбензил)-3-метил-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанола (промежуточное соединение-259, 46 мг, 0,16 ммоль) в изо-PrOH (8,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,95 ммоль), затем добавляли [5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (71,5 мг, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 36,1 мг (37%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 614,3 (M+H).

Стадия 4. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат.

К раствору [5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (51,1 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (58 мкл, 0,33 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (19,2 мг, 0,17 ммоль) при 0°С и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (10-60% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 38,7 мг (67%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 693,3 (M+H).

Стадия 5. {(1R,2S,4K)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метилсульфамат (48,1 мг, 0,07 ммоль) растворяли в растворе ТФК (7,20 мл, 93,4 ммоль) и воды (0,80 мл, 44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток разбавляли MeOH (5 мл) и триэтиламином (0,5 мл). После концентрирования смеси in vacuo, остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и смесь промывали водой (×2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 28,3 мг (76%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,67 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,57 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,12 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,75-5,58 (уш.с, 2H), 4,81-4,69 (м, 1H), 4,38-4,28 (м, 2H), 4,23 (дд, J=9,9, 5,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,73-2,24 (м, 6H), 2,20-2,09 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 537,1 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Следующие альтернативные условия использовались в описанных стадиях реакции.

Стадия 3. Основание/растворитель A: N,N-диизопропилэтиламин/изо-PrOH, B: K_2CO_3/ДМФА, C: триэтиламин/ДМФА.

Стадия 4. Приведение в контакт происходило A: без триэтиламина, B: с триэтиламином.

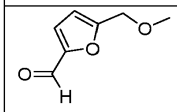
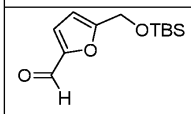
Стадия 5. Десилидирующий агент/растворитель A: HCl/ТГФ, B: TBAF/ТГФ, C: ТФК/вода, D: H_3PO_4/CH_3CN, E: TAS-F/ДМФА.

Исходное соединение	Условие реакции	№ соединения.
Промежуточное соединение-95	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-44
Промежуточное соединение-96	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-35
Промежуточное соединение-95	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-7
Промежуточное соединение-74	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-13
Промежуточное соединение-137	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-22
Промежуточное соединение-138	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-25
Промежуточное соединение-139	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-18
Промежуточное соединение-157	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-6
Промежуточное соединение-140	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-151
Промежуточное соединение-118	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-11
Промежуточное соединение-70	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-54
Промежуточное соединение-75	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-21
Промежуточное соединение-129	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-174
Промежуточное соединение-126	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-195
Промежуточное соединение-131	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: C	Промежуточное соединение-2
Промежуточное соединение-133	Стадия 3: A Стадия 4: A	Промежуточное соединение-103

	Стадия 5: D	
Промежуточное соединение-111	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-110
Промежуточное соединение-112	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-41
Промежуточное соединение-145	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-154
Промежуточное соединение-134	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-90
Промежуточное соединение-57	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-127
Промежуточное соединение-58	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-93
Промежуточное соединение-66	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-139
Промежуточное соединение-266	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-230
Промежуточное соединение-136	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-15
Промежуточное соединение-158	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-12

Промежуточное соединение-86	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-52
Промежуточное соединение-87	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-111
Промежуточное соединение-124	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-45
Промежуточное соединение-80	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-60
Промежуточное соединение-83	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-89
Промежуточное соединение-102	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-123
Промежуточное соединение-121	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-38
Промежуточное соединение-123	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-227
Промежуточное соединение-128	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-172
Промежуточное соединение-144	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-209
Промежуточное соединение-	Стадия 3: B	Промежуточное

154	Стадия 4: A Стадия 5: A	соединение-238
Промежуточное соединение-155	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-166
Промежуточное соединение-235	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-349
Промежуточное соединение-147	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-32
Промежуточное соединение-146	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-121
Промежуточное соединение-125	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-67
Промежуточное соединение-156	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-116
Промежуточное соединение-150	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-20a
Промежуточное соединение-152	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-20b
Промежуточное соединение-92	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: E	Промежуточное соединение-235
Промежуточное соединение-93	Стадия 3: B Стадия 4: B	Промежуточное соединение-152

	Стадия 5: E	
Промежуточное соединение-119	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: E	Промежуточное соединение-50
Промежуточное соединение-54	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-220
Промежуточное соединение-169	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-34
Промежуточное соединение-56	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-30
Промежуточное соединение-55	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-42
Промежуточное соединение-53	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-58
Промежуточное соединение-62	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-79
	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-212
	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-206
Промежуточное соединение-220	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-283

Промежуточное соединение-166	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5:	Промежуточное соединение-254
Промежуточное соединение-203	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-333
Промежуточное соединение-202	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-332
Промежуточное соединение-164	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-256
Промежуточное соединение-190	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-285
Промежуточное соединение-222	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-280
Промежуточное соединение-167	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-296
Промежуточное соединение-168	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-309
Промежуточное соединение-169	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-275
Промежуточное соединение-193	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-269
Промежуточное соединение-	Стадия 3: B	Промежуточное

230	Стадия 4: A Стадия 5: B	соединение-281
Промежуточное соединение-232	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-291
Промежуточное соединение-221	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-270
Промежуточное соединение-234	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-335
Промежуточное соединение-170	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-301
Промежуточное соединение-171	Стадия 3: C Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-261
Промежуточное соединение-194	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-287
Промежуточное соединение-173	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-305
Промежуточное соединение-186	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-266
Промежуточное соединение-195	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-293
Промежуточное соединение-236	Стадия 3: B Стадия 4: B	Промежуточное соединение-298

	Стадия 5: E	
Промежуточное соединение-178	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-341
Промежуточное соединение-233	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-339
Промежуточное соединение-172	Стадия 3: C Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-257
Промежуточное соединение-237	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-317
Промежуточное соединение-174	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-314
Промежуточное соединение-187	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-286
Промежуточное соединение-244	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-316
Промежуточное соединение-175	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-320
Промежуточное соединение-196	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-331
Промежуточное соединение-183	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-294

Промежуточное соединение-225	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-277
Промежуточное соединение-197	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-310
Промежуточное соединение-180	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-303
Промежуточное соединение-176	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-282
Промежуточное соединение-201	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-323
Промежуточное соединение-188	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: B	Промежуточное соединение-276
Промежуточное соединение-198	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-289
Промежуточное соединение-226	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-329
Промежуточное соединение-177	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-337
Промежуточное соединение-191	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-268
Промежуточное соединение-	Стадия 3: A	Промежуточное

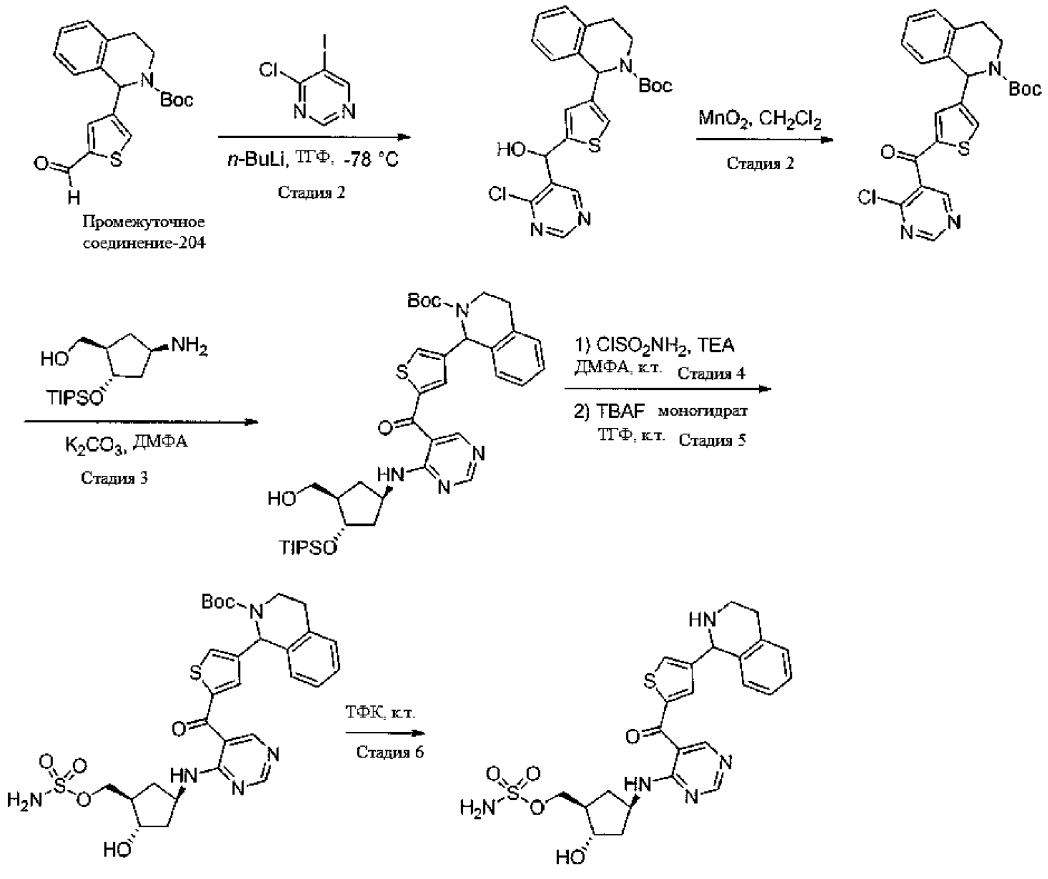
178	Стадия 4: B Стадия 5: A	соединение-258
Промежуточное соединение-189	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-297
Промежуточное соединение-199	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-288
Промежуточное соединение-185	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-260
Промежуточное соединение-179	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-315
Промежуточное соединение-228	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-347
Промежуточное соединение-229	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-346
Промежуточное соединение-245	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-344
Промежуточное соединение-215	Стадия 3: B Стадия 4: B Стадия 5: E	Промежуточное соединение-304
Промежуточное соединение-251	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-175
Промежуточное соединение-253	Стадия 3: B Стадия 4: A	Промежуточное соединение-189

	Стадия 5: A	
Промежуточное соединение-254	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-143
Промежуточное соединение-255	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-145
Промежуточное соединение-256	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-137
Промежуточное соединение-257	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-181
Промежуточное соединение-258	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: D	Промежуточное соединение-203
Промежуточное соединение-192	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: C	Промежуточное соединение-342
Промежуточное соединение-223	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-324
Промежуточное соединение-227	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-313
Промежуточное соединение-239	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-318
Промежуточное соединение-240	Стадия 3: A Стадия 4: A Стадия 5: B	Промежуточное соединение-321

Промежуточное соединение-250	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A:	Промежуточное соединение-355
Промежуточное соединение-246	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-351
Промежуточное соединение-248	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-353
Промежуточное соединение-184	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-290a**
Промежуточное соединение-184	Стадия 3: A Стадия 4: B Стадия 5: A	Промежуточное соединение-290b**
Промежуточное соединение-238	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-300a
Промежуточное соединение-238	Стадия 3: B Стадия 4: A Стадия 5: A	Промежуточное соединение-300b

**Диастереоизомеры разделялись на стадии с помощью флэш-хроматографии на силикагеле подобным способом, как в примере 133, стадия 6.

Пример 174. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]-метилсульфамат, Промежуточное соединение-283



Стадия 1. трет-Бутил 1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 7, исходя из промежуточного соединения-204.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,05 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,26-7,17 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,40-6,10 (м, 2H), 3,10 (с, 1H), 2,97 (с, 1H), 2,89-2,69 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил 1-{5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,13 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 3H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,12 (с, 1H), 3,06-2,91 (м, 1H), 2,76 (д, J=16,0 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил (1S)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат и трет-бутил (1R)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 9.

ЖХМС (FA): m/z = 708,1 (M+H).

Стадия 4. трет-Бутил (1S)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(сульфамоилоксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат и трет-бутил (1R)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(сульфамоилоксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

Указанные в заголовке соединения получали, аналогичным образом, как в примере 134, стадия 4.

ЖХМС (FA): m/z = 787,1 (M+H).

Стадия 5. трет-Бутил (1S)-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]-амино]пиримидине-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат и трет-бутил(1R)-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]амино]пиримидин-5-карбонил]-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

К раствору смеси продуктов из стадии 4 (391,57 мг, 0,49812 ммоль) в ТГФ (7,73 мл) добавляли раствор TBAF гидрата (278,4 мг, 0,9962 ммоль) в ТГФ (7,73 мл, 95,3 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (элюируя 0-90% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 245 мг указанной в заголовке смеси соединений в виде светло-желтого аморфного твердого вещества ЖХМС (FA): m/z = 630,9 (M+H).

Стадия 6. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат.

В колбу, содержащую смесь продуктов из стадии 5 (245,0 мг, 0,3890 ммоль) добавляли ТФК (3,08 мл, 39,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь упаривали in vacuo и к остатку добавляли небольшое количество насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO [элюируя 50% ДХМ в смешанном растворе (2% NH_4OH:5% MeOH:43% CH_3CN в 50% ДХМ) в течение 3 мин, затем градиентом 100% смешанного раствора (2% NH_4OH:5% MeOH:43% CH_3CN в 50% ДХМ)] с получением 196 мг смеси указанных в заголовке соединений в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,17-7,07 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,83-4,73 (м, 1H), 4,26-4,11 (м, 3H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,15-2,90 (м, 3H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,22-2,09 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H).

ЖХМС (FA): M+1 530,4.

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Следующие альтернативные условиях использовались в описанных стадиях реакции.

Стадия 3. Основание/растворитель A: N,N-диизопропилзтиламин/изо-PrOH, B: K_2CO_3/ДМФА, C: триэтиламин/ДМФА.

Стадия 4. Приведение в контакт происходило A: без триэтиламина, B: с триэтиламином. Условия конечного снятия защитной группы A: аналогично, как в вышеописанных стадиях 5 и 6, B: Аналогично стадии 5, C: Аналогично стадии 5, используя ТФК/вода в качестве агента, снимающего защитную группу, и растворитель, D: Аналогично стадии 5, используя H_3PO_4/CH_3CN в качестве агента, снимающего защитную группу, и растворитель E: Аналогично стадии 5, используя HCl/MeOH в качестве агента, сни-

мающего защитную группу, и растворитель. В случае применения условий B, C, D или E стадия 6 не проводилась.

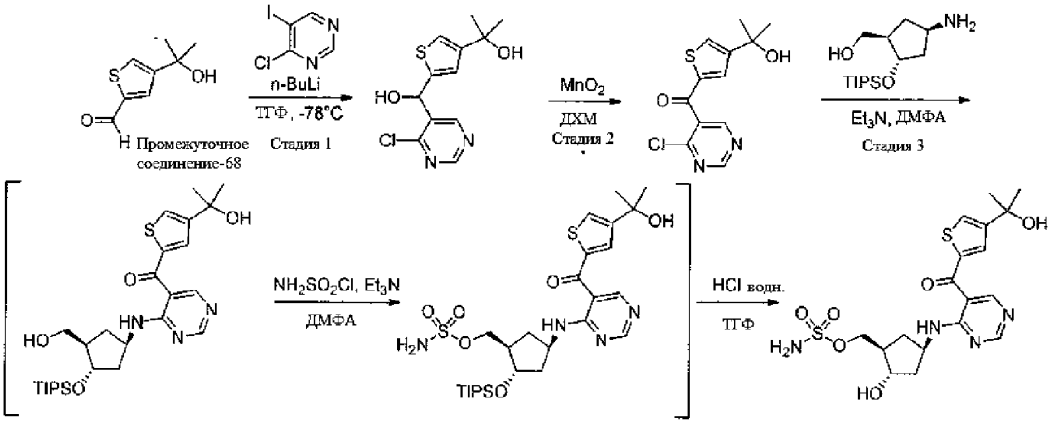
Исходное соединение	Условия реакции для Стадии 3, 4 и конечное снятие защитной группы (Снятие защитной группы)	№ соединения.
Промежуточное соединение-205	Стадия 3: C Стадия 4: A	Промежуточное соединение-284
	Снятие защитной группы: E	
Промежуточное соединение-235	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-349
Промежуточное соединение-212	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: A	Промежуточное соединение-274
Промежуточное соединение-213	Стадия 3: B Стадия 4: B Снятие защитной группы: A	Промежуточное соединение-279
Промежуточное соединение-216	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-322
Промежуточное соединение-206	Стадия 3: C Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-263a**
Промежуточное соединение-206	Стадия 3: C Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-263b**
Промежуточное соединение-241	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-307
Промежуточное	Стадия 3: B	Промежуточное

соединение-211	Стадия 4: В Снятие защитной группы: А	соединение-319
Промежуточное соединение-207	Стадия 3: В Стадия 4: В Снятие защитной группы: А	Промежуточное соединение-299
Промежуточное соединение-217	Стадия 3: В Стадия 4: А Снятие защитной группы: А	Промежуточное соединение-262
Промежуточное соединение-208	Стадия 3: В Стадия 4: А Снятие защитной группы: А	Промежуточное соединение-255a**
Промежуточное соединение-208	Стадия 3: В Стадия 4: А Снятие защитной группы: А	Промежуточное соединение-255b**
Промежуточное соединение-219	Стадия 3: В Стадия 4: А Снятие защитной группы: В	Промежуточное соединение-284a**
Промежуточное соединение-219	Стадия 3: В Стадия 4: А Снятие защитной группы: В	Промежуточное соединение-284b**
Промежуточное соединение-243	Стадия 3: В Стадия 4: А Снятие защитной группы: А	Промежуточное соединение-253

Промежуточное соединение-242	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-311a**
Промежуточное соединение-242	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-311b**
Промежуточное соединение-209	Стадия 3: C Стадия 4: A Снятие защитной группы: E	Промежуточное соединение-285
Промежуточное соединение-210	Стадия 3: A Стадия 4: B Снятие защитной группы: A	Промежуточное соединение-251
Промежуточное соединение-212	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: B	Промежуточное соединение-334
Промежуточное соединение-208	Стадия 3: C Стадия 4: A Снятие защитной группы: B	Промежуточное соединение-336
Промежуточное соединение-214	Стадия 3: B Стадия 4: A Снятие защитной группы: B	Промежуточное соединение-265

**Диастереоизомеры разделялись на стадии 3 с помощью силикагелевой флэш-хроматографии подобным способом, как в примере 133, стадия 6.

Пример 175. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-240



Стадия 1. рац-2-{5-[(4-Хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}пропан-2-ол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 7, исходя из промежуточного соединения-68.

ЖХМС (FA): m/z = 285,3 (M+H).

Стадия 2. (4-Хлорпиримидин-5-ил)[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 283,3 (M+H).

Стадия 3. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат.

В круглодонную колбу добавляли Промежуточное соединение-259 (115 мг, 0,40 ммоль), (4-хлорпиримидин-5-ил)[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]метанон (94 мг, 0,33 ммоль), ДМФА (5,0 мл) и триэтиламин (92,7 мкл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. К смеси добавляли хлорсульфонамид (57,6 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 2 ч при к.т. К смеси затем добавляли 3 М HCl (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и упаривали in vacuo. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 89 мг (59%) указанного в заголовке соединения.

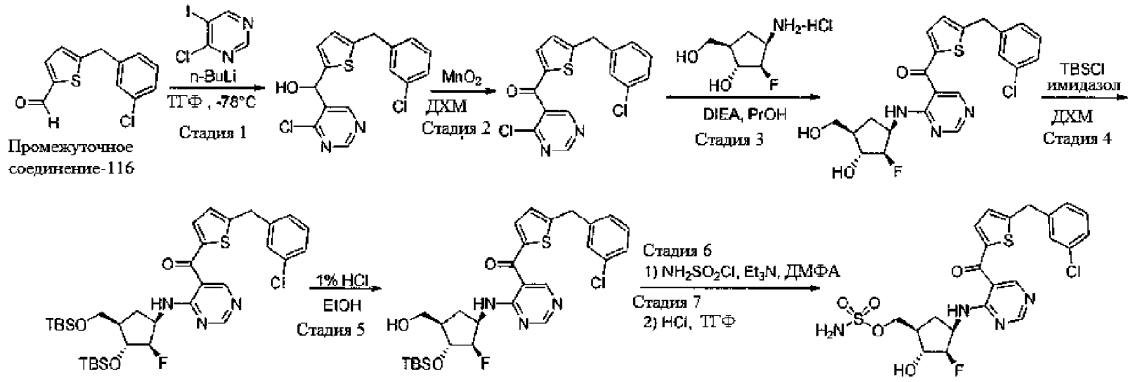
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,31-4,08 (м, 3H), 2,61-2,45 (м, 1H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 1H), 1,57 (с, 6H), 1,47-1,35 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 457,3 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения.
Промежуточное соединение-132	Промежуточное соединение-136
Промежуточное соединение-126	Промежуточное соединение-142

Пример 176. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-Хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-205



Стадия 1. рац-[5-(3-Хлорбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в пример 131, стадия 7, исходя из альдегида, Промежуточное соединение-116.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,38-7,25 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,76 (кв., J=3,6 Гц, 2H), 6,64 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H).

Стадия 2. [5-(3-Хлорбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 349,2 (M+H).

Стадия 3. [5-(3-Хлорбензил)-2-тиенил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)метанон.

К раствору (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанол гидрохлорида (146 мг, 0,79 ммоль) (для 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 изо-PrOH (7,9 мл) добавляли [5-(3-хлорбензил)-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (183 мг, 0,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (203 мг, 1,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 19 ч, затем упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 195 мг (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (FA): m/z = 462,1 (M+H).

Стадия 4. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил)-2-фторциклопентил]амино}пиримидин-5-ил)[5-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метанон.

К раствору [5-(3-хлорбензил)-2-тиенил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)метанона (195 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли TBSCl (191 мг, 1,27 ммоль) и 1H-имидазол (114 мг, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% водным раствором LiCl, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 190 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 7,57 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,32-7,20 (м, 3H), 7,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,40-1,29 (м, 1H), 0,79 (с, 9H), 0,76 (с, 9H), -0,00 (с, 6H), -0,06 (д, J=2,8 Гц, 6H).

ЖХМС (FA): m/z = 690,5 (M+H).

Стадия 5. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)[5-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метанон.

В охлажденный при 0°C раствор (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторциклопентил]амино}пиримидин-5-ил)[5-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метанона (0,19 г, 0,28 ммоль) в EtOH (13,0 мл) добавляли 1% HCl в EtOH (11,4 мл, 1,38 ммоль). Реакционную смесь помещали в холодильник на 24 ч, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 78 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

ЖХМС (FA): m/z = 576,2 (M+H).

Стадия 4. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-Хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)[5-(3-хлорбензил)-2-тиенил]метанона (78 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (2,1 мл) добавляли хлорсульфонамид (47 мг, 0,41 ммоль) и триэтиламин (94,5 мкл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем добавляли 3,0 М раствор HCl (1,71 мл, 5,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке ISCO (0-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 20 мг (27%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,45 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 7,12 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,60-5,48 (м, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,15-3,98 (м, 2H), 3,97- 3,87 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,37-2,24 (м, 2H), 2,22-2,08 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 541,2 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Следующие альтернативные условия использовались в описанных стадиях реакции.

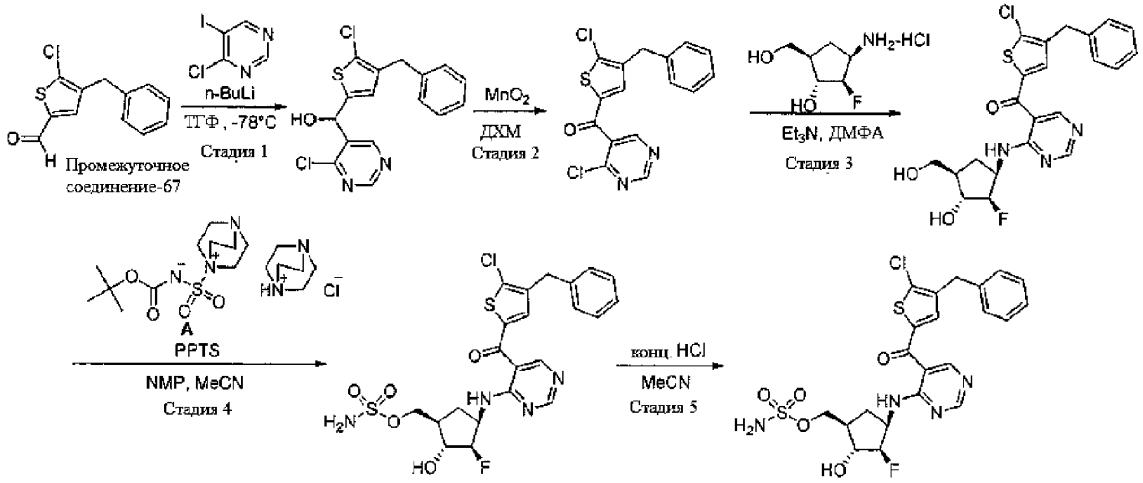
Стадия 6. Приведение в контакт происходило A: с триэтиламином, B: без триэтиламина.

Стадия 7. Десилидирующий агент/растворитель A: H_3PO_4/CH_3CN B: TBAF/ТГФ, C: HCl/ТГФ.

Исходное соединение	Условие реакции	№ соединения.
Промежуточное соединение-114	Стадия 6: A Стадия 7: A	Промежуточное соединение-99
Промежуточное соединение-61	Стадия 6: B Стадия 7: B	Промежуточное соединение-75
Промежуточное соединение-63	Стадия 6: B Стадия 7: B	Промежуточное соединение-64
Промежуточное соединение-176	Стадия 6: B Стадия 7: C	Промежуточное соединение-264
Промежуточное соединение-164	Стадия 6: B Стадия 7: C	Промежуточное соединение-271a
Промежуточное соединение-172	Стадия 6: B Стадия 7: C	Промежуточное соединение-264a**
Промежуточное соединение-172	Стадия 6: B Стадия 7: C	Промежуточное соединение-264b**

**Диастереомеры разделялись на стадии 3 с помощью флэш-хроматографии на силикагеле подобным способом, как в примере 133, стадия 6.

Пример 177. [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-162



Стадия 1. рац-(4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в пример 131, стадия 7, исходя из альдегида, Промежуточное соединение-67.

ЖХМС (FA): m/z = 352,9 (M+H).

Стадия 2. (4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 350,8 (M+H).

Стадия 3. (4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)метанон.

(4-Бензил-5-хлор-2-тиенил) (4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (0,11 г, 0,31 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанол гидрохлорид (70,2 мг, 0,38 ммоль) (для 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.) взвешивали в реакционном сосуде. К полученной смеси добавляли изо-PrOH (3,8 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,95 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и реакцию упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход = 147 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 541,0 (M+H).

Стадия 4. трет-Бутил ({[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метокси}сульфонил)карбамат.

К раствору (4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)метанона (0,13 г, 0,28 ммоль) в NMP (1,4 мл) и CH_3CN (0,69 мл, 13 ммоль) добавляли PPTS (70,7 мг, 0,28 ммоль). К смеси добавляли (4-аза-1-азонийбицикло[2,2,2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанид-1,4-диазабицикло[2,2,2]октан гидрохлорид (0,37 г, 0,84 ммоль), затем добавляли дополнительные аликвоты (4-аза-1-азонийбицикло[2,2,2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанид-1,4-диазабицикло[2,2,2]октан гидрохлорид до завершения реакции (общее 525 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь гасили добавлением воды и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO (0-10% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (выход =180 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 641,0 (M+H).

Стадия 5 [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-Бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор трет-бутил({[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метокси}сульфонил)карбамата (0,18 г, 0,28 ммоль) в CH_3CN (2,8 мл) охлаждали до 0°C. К данной смеси добавляли 12,0 M (1,87 мл, 22,2 ммоль). Смесь затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли небольшим количеством воды и экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (выход = 65 мг) (43%).

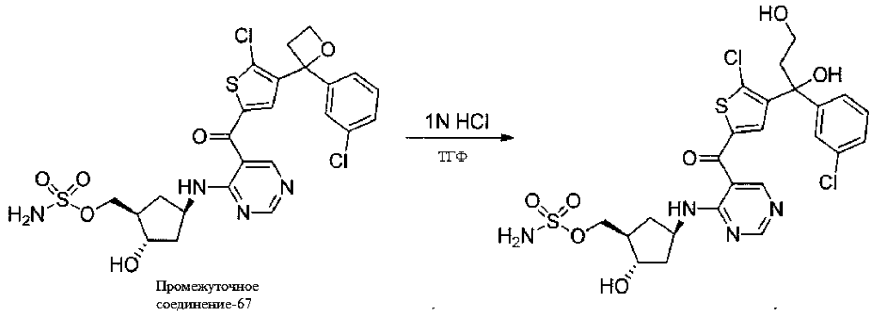
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,34-7,24 (м, 4H), 7,24-7,17 (м, 1H), 5,76-5,39 (м, 1H), 4,93-4,61 (м, 2H), 4,10 (дд, J=9,8, 5,9 Гц, 1H), 4,05-3,96 (м, 3H), 3,91 (дд, J=22,3, 4,2 Гц, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 541,0 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Описанные десилидирующий агент и растворитель использовались на стадии 5.

Исходное соединение	Стадия 5 Условие	№ соединения.
Промежуточное соединение-79	H3PO4 / CH_3CN	Промежуточное соединение-101
Промежуточное соединение-65	HCl / CH_3CN	Промежуточное соединение-65

Пример 178. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-49



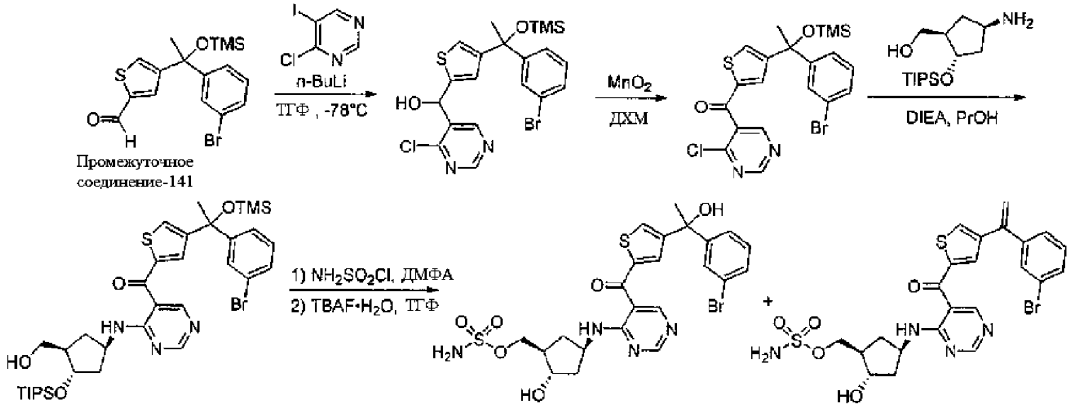
Стадия 1. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору промежуточного соединения-67 (40,0 мг, 66,7 мкмоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли 1,0 М HCl (3,00 мл, 3,00 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при 40°C. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 22 мг (53%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,86-4,78 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 3H), 3,65 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,61-2,48 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,58-1,48 (м, 1H).

ЖХМС (АА): m/z = 619,2 (M+H).

Пример 179. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-Бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат, Промежуточное соединение-3 и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-бромфенил)винил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-164



Стадия 1. (4-{1-(3-Бромфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 7, исходя из промежуточного соединения-141. 304 мг (71%).

ЖХМС (АА): m/z = 499,2 (M+1).

Стадия 2. рац-(4-{1-(3-Бромфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 8. 246 мг (81%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,10 (с, 1H), 8,72-8,69 (м, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=7,7, 1,9, 1,2 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,15 (т, J=7,8 Гц, 1H), 1,91 (с, 3H), 0,01 (с, 9H).

Стадия 3. (4-{(1S)-1-(3-Бромфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и (4-{(1R)-1-(3-бромфенил)-1-[(триметилсилил)окси]этил}-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

Промежуточное соединение-262 (287 мг, 0,74 ммоль) растворяли в 10 мл ТФК при комнатной температуре, и затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали in vacuo и остаток растворяли в изо-PrOH (20,0 мл). К раствору добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,86 мл, 4,94 ммоль), затем добавляли Промежуточное соединение-141 (245 мг, 0,49 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 70°C. После охлаждения до к.т. реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 289 мг (78%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (АА): m/z = 746,5 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-Бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и (1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-бромфенил)винил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору смеси продуктов из стадии 3 (289 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (134 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в раствор 25 мл воды и 25 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток растворяли в ТГФ (10,0 мл), и затем к раствору добавляли TBAF гидрат (541 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в 30 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$, а затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали досуха и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения следующим образом:

[1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-Бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-3.

97,3 мг (42%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 1H), 4,80 (п, J=8,1 Гц, 1H), 4,26-4,15 (м, 3H), 2,50 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,91-1,86 (м, 1H), 1,42 (м, 1H).

ЖХМС (АА): m/z = 599,0 (M+1).

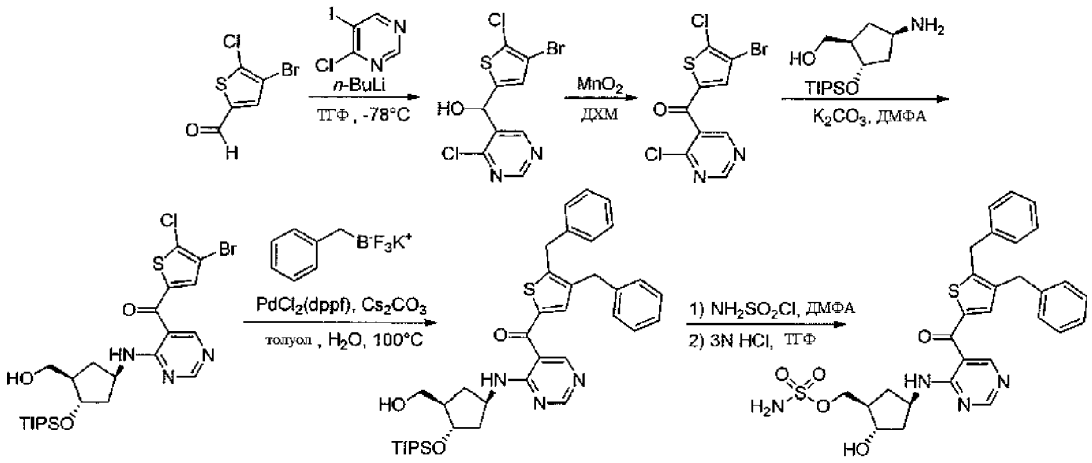
[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Бромфенил)винил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-164.

24,3 мг (11%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,40-7,27 (м, 2H), 5,71 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,82 (дд, J=16,2, 8,0 Гц, 1H), 4,20 (кв.д., J=9,9, 5,9 Гц, 3H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,18 (ддд, J=12,8, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 1,92 (дд, J=10,3, 5,0 Гц, 1H), 1,46 (дт, J=13,0, 9,1 Гц, 1H).

ЖХМС (АА): m/z = 581,0 (M+1).

Пример 180. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-Дибензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-144



Стадия 1. рац-(4-Бром-5-хлор-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 7, исходя из 4-бром-5-хлортиофен-2-карбальдегида.

ЖХМС (FA): m/z = 340,9 (M+1).

Стадия 2. (4-Бром-5-хлор-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 8.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,15 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,27 (с, 1H).

Стадия 3. (4-Бром-5-хлор-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору (4-бром-5-хлор-2-тиенил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (1,00 г, 2,96 ммоль) и {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанола (1,28 г, 4,44 ммоль) в ДМФА (29 мл) добавляли K_2CO_3 (1,23 г, 8,88 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (×2). Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5-40% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой смолы (выход = 1,31 г).

ЖХМС (FA): m/z = 592,2 (M+1).

Стадия 4. (4,5-Дибензил-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору (4-Бром-5-хлор-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (103 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (2,0 мл) и воде (0,20 мл, 11,1 ммоль) добавляли Cs_2CO_3 (285 мг, 0,87 ммоль) и через смесь пропускали аргон в течение 5 мин. Бензилтрифторборат калия (173 мг, 0,87 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]палладий(II)дихлорид (7,19 мг, 8,74 мкмоль) добавляли и флакон продували аргоном и герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (×2), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (30% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединение в виде желтого масла (выход = 34 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 656,4 (M+1).

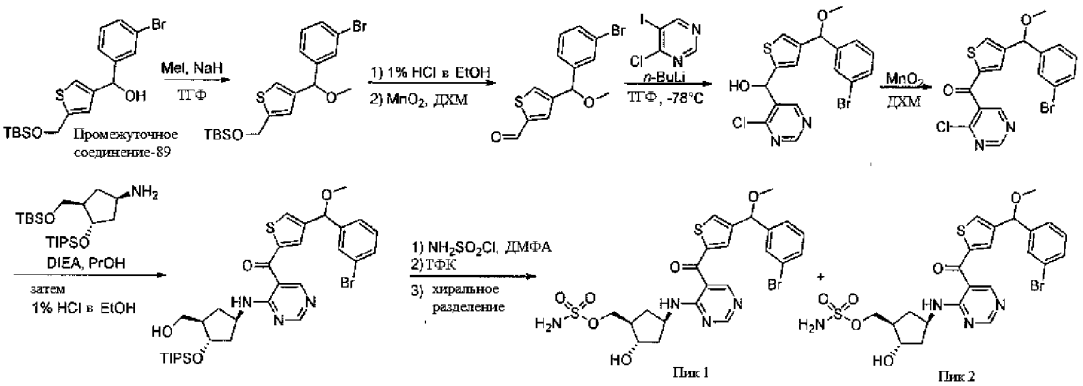
Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-Дибензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор (4,5-дибензил-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (33 мг, 0,050 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) охлаждали до 0°C, к которому добавляли триэтиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (32,5 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 3,0M HCl в воде при 0°C и смесь нагревали до к.т. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором LiCl (×3), насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке ISCO (7% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход = 24 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33-7,11 (м, 10H), 4,81-4,70 (м, 1H), 4,22-4,10 (м, 5H), 3,99 (с, 2H), 2,54-2,42 (м, 1H), 2,30-2,08 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,46-1,34 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 579,4 (M+1).

Пример 181. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат (Пик 1), Промежуточное соединение-73a, и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат (Пик 2), Промежуточное соединение-73b



Стадия 1. рац-({4-[(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}метокси)(трет-бутил)диметилсилан.

К раствору промежуточного соединения-89 (0,841 г, 2,03 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли 60% NaH в минеральном масле (293 мг, 6,10 ммоль), затем добавляли MeI (0,38 мл, 6,10 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Раствор выливали в 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl и смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-35% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 721 мг (83%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,44 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,13 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,67 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 0,85-0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 2. рац-4-[(3-Бромфенил)(метокси)метил]тиофен-2-карбальдегид.

Раствор ({4-[(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}метокси)(трет-бутил)диметилсилана (352 мг, 0,82 ммоль) в 1% HCl в EtOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl и затем экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Органические слои упаривали in vacuo и остаток растворяли в ДХМ (30 мл). К раствору добавляли MnO_2 (1,07 г, 12,4 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали ДХМ. Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-35% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 182 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,59 (кв., J=1,3 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 3,40 (с, 3H).

Стадия 3. {4-[(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 7. 185 мг (74%).

ЖХМС (AA): m/z = 426, 9 (M+H).

Стадия 4. рац-{4-[(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8. 168 мг (91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,12 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,34 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 3,34 (с, 3H).

Стадия 5. {4-[(S)-(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {4-[(R)-(3-бромфенил)-(метокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

рац-{4-[(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (168 мг, 0,40 ммоль), амин, Промежуточное соединение-260, (175 мг, 0,44 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,79 ммоль) растворяли в изо-PrOH (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток растворяли в 25 мл 1% HCl в растворе EtOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор выливали в 30 мл

насыщенного раствора $NaHCO_3$ и затем экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-70% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 201 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (АА): m/z = 676,1 (M+H).

Стадия 6. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат.

К раствору {4-[(S и R)-(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (63,2 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (32,5 г, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в раствор 25 мл воды и 25 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток растворяли в растворе ТФК (14,0 мл) и воды (6,0 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. Смесь упаривали in vacuo и добавляли 5 мл MeOH, 25 мл воды и 25 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×40 мл) и объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% MeOH в EtOAc в качестве элюента) с получением смеси диастереоизомеров. Продукты разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка CHIRALPAK IA 4,6×100 мм с 35/65 0,3% DEA в $EtOH/CO_2$, 3 мл/мин, 10 МПа).

Пик 1. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)-(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, 7,4 мг (13%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,79 (кв., J=8,0 Гц, 1H), 4,23-4,14 (м, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,57-2,44 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,42 (м, 1H).

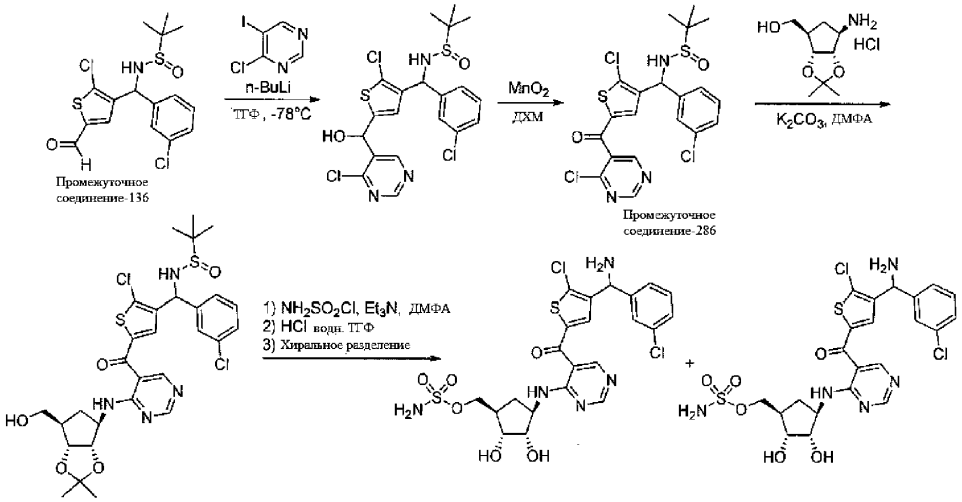
ЖХМС (АА): m/z = 599,1 (M+H).

Пик 2. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-Бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)-(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, 5,1 мг (9%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,87-4,77 (м, 1H), 4,24-4,13 (м, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,51 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,43 (м, 1H).

ЖХМС (АА): m/z = 599,1 (M+H).

Пример 182. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат (Пик 1), Промежуточное соединение-14a и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат (Пик 2), Промежуточное соединение-14b



Стадия 1. N-[(S)-{2-Хлор-5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)-метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, N-[(R)-{2-хлор-5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, N-[(S)-{2-хлор-5-[(R)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид и N-[(R)-{2-хлор-5-[(S)-(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 7, исходя из промежуточного соединение-136.

ЖХМС (FA): m/z = 506,0 (M+H).

Стадия 2. рац-N-[{2-Хлор-5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, Промежуточное соединение-286.

Указанное в заголовке соединение получали подобным способом, как в примере 131, стадия 8.

ЖХМС (FA): m/z = 504,0 (M+H).

Стадия 3. N-[(S)-{2-Хлор-5-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид и N-[(R)-{2-хлор-5-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

[(3aR,4R,6R,6aS)-6-Амино-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол гидрохлорид (160 мг, 0,72 ммоль) (для синтеза данных исходных веществ см.: Claiborne, C.F. et al., PCT Application Publication WO 2008/019124), N-[{2-хлор-5-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-3-тиенил}(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,30 г, 0,60 ммоль) и K_2CO_3 (247 мг, 1,79 ммоль) в ДМФА (9,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали водой. Осадок сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением 290 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 655,0 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор смеси продуктов из стадии 3 (0,28 г, 0,43 ммоль) в ДМФА (2,7 мл) и ТГФ (2,7 мл) охлаждали до -78°C, к которому добавляли триэтиламин (1,19 мл, 8,57 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (0,89 г, 7,71 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительные ДМФА (1 мл), ТГФ (1 мл), триэтиламин (0,30 мл, 2,14 ммоль) и хлорсульфонамид (0,25 г, 2,14 ммоль) и продолжали перемешивание при -78°C в течение 2 ч. 1,250 M HCl в EtOH (16,8 мл, 21,0 ммоль) добавляли к смеси и реакцию оставляли нагреваться до к.т. После перемешивания 45 мин при комнатной температуре добавляли 3,0 M HCl в воде (7,10 мл, 21,3 ммоль) и смесь перемешивали в

течение 18 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора $NaHCO_3$ до pH 9. Полученную смесь распределяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали в/EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке ISCO (0-15% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением смеси указанных в заголовке соединений (выход = 118 мг).

ЖХМС (FA): m/z = 590,0 (M+H).

Стадия 5. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат.

Смесь двух диастереомеров, продукты из стадии 4, (115 мг, 0,20 ммоль) разделяли с получением индивидуальных диастереомеров с помощью хиральной ВЭЖХ с получением, Промежуточное соединение-14a (27 мг, первое выходящее соединение) и Промежуточное соединение-14b (42 мг, второе выходящее соединение).

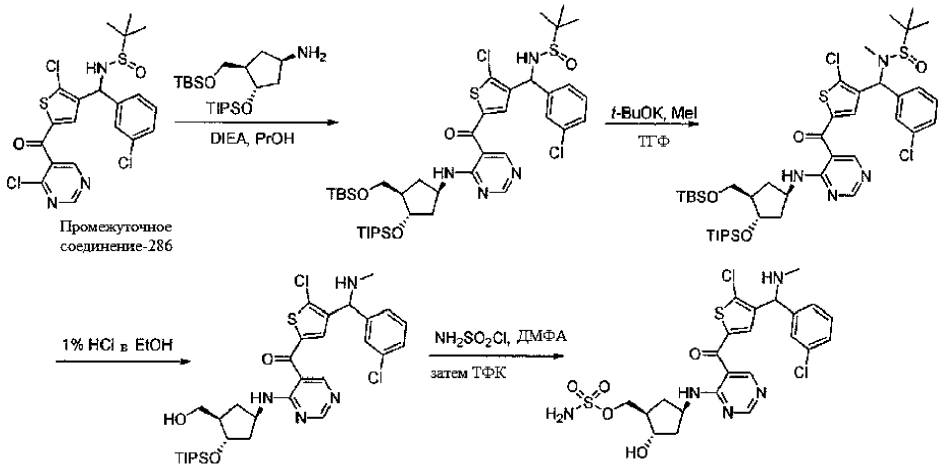
Пик 1. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-14a.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49-7,30 (уш.с, 2H), 7,37-7,25 (м, 3H), 5,13 (с, 1H), 4,85 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,70 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,47 (п, J=7,8 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=9,8, 6,1 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,83-3,74 (м, 1H), 3,70 (кв., J=4,6 Гц, 1H), 2,77-2,54 (уш.с, 2H), 2,28 (дт, J=12,7, 8,3 Гц, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,16 (дт, J=12,7, 8,8 Гц, 1H).

Пик 2. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-Амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-14b.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,59-8,36 (уш.с, 2H), 8,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50-7,41 (уш.с, 2H), 7,41-7,30 (м, 3H), 5,29 (с, 1H), 4,95-4,81 (уш.с, 1H), 4,74 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 4,07 (дд, J=9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=11,4, 6,7 Гц, 2H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 2,28 (дт, J=12,6, 8,4 Гц, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,19-1,14 (м, 1H).

Пример 183. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-95



Стадия 1. N-[(S)-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлор-3-тиенил)(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид и N-[(R)-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлор-3-тиенил)(3-хлорфенил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору промежуточного соединения-260 (192 мг, 0,48 ммоль) в изо-PrOH (20,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,45 мл, 2,60 ммоль), затем добавляли Промежуточное соединение-286 (120 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение

4 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 186 мг (90%) указанного в заголовке соединение смесь.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,74 и 8,71 (каждый с, общий 1H), 8,65 и 8,63 (каждый с, общий 1H), 8,53 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 и 7,42 (каждый с, общий 1H), 7,38-7,21 (м, 4H), 5,81-5,72 (м, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 2,50-2,37 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,34-1,18 (м, 10H), 1,09-1,01 (м, 21H), 0,90-0,84 (м, 9H), 0,06 - -0,00 (м, 6H).

Стадия 2. N-[(S)-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлор-3-тиенил)(3-хлорфенил)метил]-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид и N-[(R)-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}-метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-2-хлор-3-тиенил)-(3-хлорфенил)метил]-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид.

К раствору смеси продуктов из стадии 1 (117 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (10,0 мл), по каплям добавляли 1,0 М трет-BuOK в ТГФ (0,40 мл, 0,40 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор охлаждали до 0°C и к раствору добавляли MeI (0,04 мл, 0,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и затем экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (0-55% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 47,6 мг (40%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,68 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,58-8,48 (м, 1H), 7,41 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,75 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,76 (г, J=7,4 Гц, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,62-3,46 (м, 2H), 2,57 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 2H), 1,67 (тдд, J=12,9, 8,1, 3,9 Гц, 1H), 1,02 (с, 21H), 0,88 (м, 1H), 0,86-0,80 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 3. {5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон и {5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

Раствор смеси продуктов из стадии 2 (182 мг, 0,21 ммоль) в 1% HCl в EtOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои упаривали досуха с получением 142 мг (93%) неочищенный указанных в заголовке соединений.

ЖХМС (FA): m/z = 663,7 (M+H).

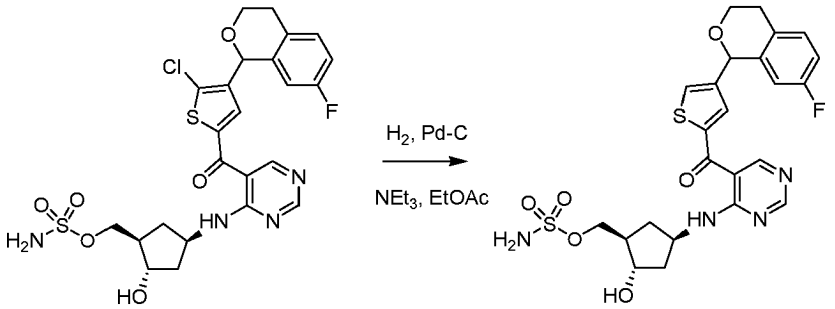
Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору смеси продуктов из стадии 3 (157 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли хлорсульфонамид (73,7 мг, 0,64 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои упаривали in vacuo. Остаток растворяли в растворе ТФК (8,00 мл, 104 ммоль) и воде (2,00 мл, 111 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток растворяли в MeOH (15 мл), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1 мл). После смесь упаривали in vacuo, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 29,7 мг (24%) указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,72 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,49 (д, J=11,5 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,27-4,02 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,35-2,04 (м, 2H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 0,95 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 586,1 (M+H).

Пример 184. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-267

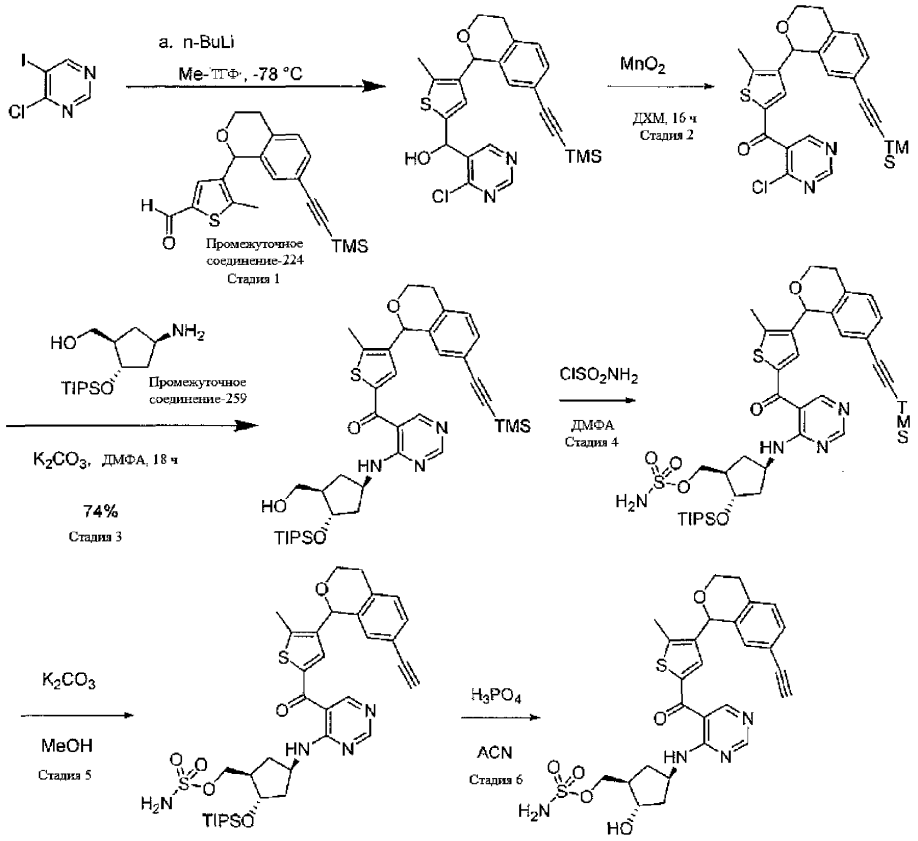


В 1-горлую круглодонную колбу добавляли [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-хлор-4-[(1R)-7-фторизохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-хлор-4-[(1S)-7-фторизохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат (промежуточное соединение-294, 0,499 г, 0,856 ммоль), растворенные в EtOAc (15,0 мл, 154 ммоль) и триэтиламин (0,358 мл, 2,57 ммоль). Смесь дегазировали пропусканием азота. Затем добавляли Pd/C (10 мас.%, 0,500 г, 37,5 ммоль) и смесь продували H_2 (газ) баллон (3×). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 дня под шаром с водородом H_2 (газ). Шар удаляли и раствор продували аргоном. Смесь затем фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (3×). Фильтрат упаривали досуха и остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO (40 г колонка, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ в течение 20 мин) с получением 0,359 г (77%) продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,72-6,65 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,93-4,82 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,12-3,99 (м, 2H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,86-3,78 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,33-1,22 (м, 1H).

ЖХМС (FA): 549,1 (M+1).

Пример 185. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-252



Стадии 1-4. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Метил-4-[(1R)-7-(2-триметилсилилэтинил)изохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-метил-4-[(1S)-7-(2-триметилсилилэтинил)изохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 1-4 выполнялись аналогичным образом, как в примере 173, стадии 1-4 исходя из альдегида, Промежуточное соединение-224. Стадия 5 выполнялась следующим образом:

Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Этинилизохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-этинилизохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропил-силилоксициклопентил]метилсульфамат.

К раствору [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-метил-4-[(1R)-7-(2-триметилсилилэтинил)изохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамата и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-метил-4-[(1S)-7-(2-триметилсилилэтинил)изохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамата (1,0 г) в метаноле (10,7 мл) добавляли карбонат калия (346,7 мг, 2,509 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (20×3). Небольшой молочно-белый водный слой упаривали досуха с получением 0,9 г (100%) указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,27 (д, J=11,5 Гц, 2Н), 7,17 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 5,87 (с, 1Н), 4,42-4,34 (м, 1Н), 4,23-4,15 (м, 1Н), 4,15-4,10 (м, 2Н), 3,99-3,87 (м, 1Н), 3,36 (с, 1Н), 3,18-3,04 (м, 1Н), 2,87-2,76 (м, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 2,50-2,45 (м, 1Н), 2,38-2,29 (м, 1Н), 2,21-2,13 (м, 1Н), 2,01 (с, 1Н), 1,87-1,77 (м, 1Н), 1,40-1,29 (м, 1Н), 1,12-1,04 (м, 21Н).

ЖХМС: m/z 725,0 (M+1).

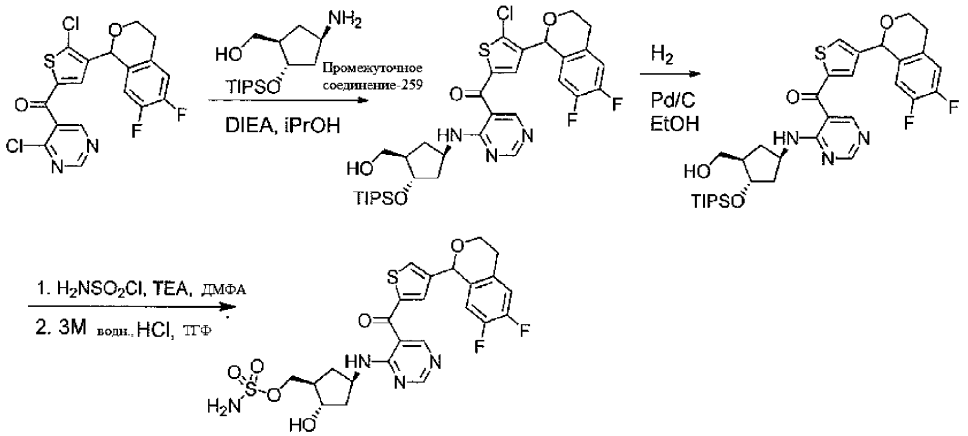
Стадия 6. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадия 6 проводилась аналогичным образом, как в примере 133, стадия 8 с получением указанных в заголовке соединений.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,33-7,24 (м, 2Н), 7,17 (д, J=7,9 Гц, 1Н),

6,82 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,81-4,71 (м, 1H), 4,24-4,11 (м, 4H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,18-3,05 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,51-2,41 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H). m/z 569,4 (M+1).

Пример 186. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-273



Стадия 1. [4-[(1R)-6,7-дифторизохроман-1-ил]-2-тиенил]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-ил]метанон или [4-[(1S)-6,7-дифторизохроман-1-ил]-2-тиенил]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору продукта из стадии 2, для получения промежуточное соединение-290b, (0,677 г, 1,58 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,6900 мл, 3,961 ммоль) в изопропиловом спирте (25 мл, 330 ммоль) добавляли {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метанол (промежуточное соединение-259, 0,6376 г, 2,218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем упаривали с получением 1,962 г неочищенного продукта в виде смеси двух диастереоизомеров. Неочищенное вещество очищали и диастереоизомеры разделяли с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO, элюируя 0-25% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 0,344 г первого диастереоизомера и 0,354 г 2 диастереоизомера (65% выход).

Диастереоизомер 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,51-2,42 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,11 (с, 21H).

ЖХМС (FA): 678,6 (M+1).

Диастереоизомер 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 6,73-6,60 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,11 (с, 21H).

ЖХМС (FA): 678,6 (M+1).

Стадия 2. [5-Хлор-4-[(1R)-6,7-дифторизохроман-1-ил]-2-тиенил]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-ил]метанон.

К раствору двух диастереоизомеров из стадии 1 (0,216 г, 0,318 ммоль) и триэтиламина (0,133 мл, 0,955 ммоль) в EtOAc (5,00 мл, 51,2 ммоль) добавляли Pd/C (10 мас.%, 0,216 г, 16,2 ммоль). Реакционный сосуд продували водородом и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре под шаром с водородом. Полученную смесь фильтровали и упаривали с получением 0,323 г неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO, элюируя 0-50% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением 0,178 г (97% выход) чистого продукта в виде светло-желтого остатка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37-7,25 (м, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,80-4,64 (м, 2H), 4,27-4,22 (м, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H) 1,82-1,73 (м, 1H), 1,31-1,23 (м, 2H), 1,04 (с, 21H).

ЖХМС (FA): 644,3(M+1).

Стадия 3. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-Дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

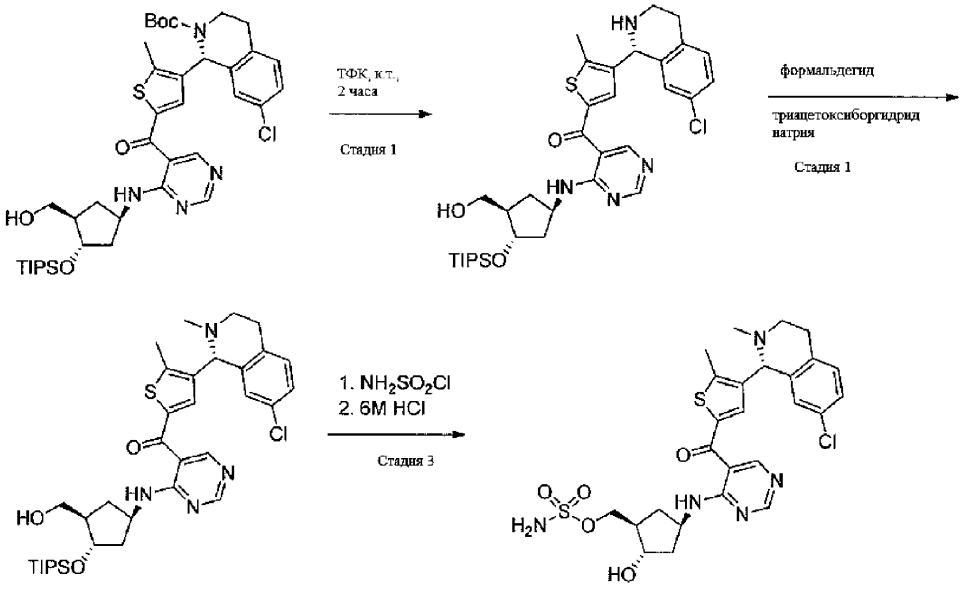
Стадия 3 проводилась аналогичным образом, как в примере 171, стадия 6.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,27 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,65 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,44 (с, 2Н), 7,37-7,28 (м, 1Н), 6,98-6,90 (м, 1Н), 5,88 (с, 1Н), 4,89 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 4,76-4,66 (м, 1Н), 4,13-4,07 (м, 1Н), 4,05-3,93 (м, 3Н), 3,88-3,77 (м, 1Н), 2,98-2,87 (м, 1Н), 2,84-2,73 (м, 1Н), 2,38-2,27 (м, 1Н), 2,16-2,07 (м, 1Н), 2,00-1,90 (м, 1Н), 1,81-1,72 (м, 1Н), 1,34-1,22 (м, 1Н).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. Десилидирующий агент и растворитель для конечной стадии были TAS-F и ДМФА.

Исходное соединение	№ соединения.
Продукт Стадии 2 для получения, Промежуточное соединение-304	, Промежуточное соединение-308

Пример 187. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-306

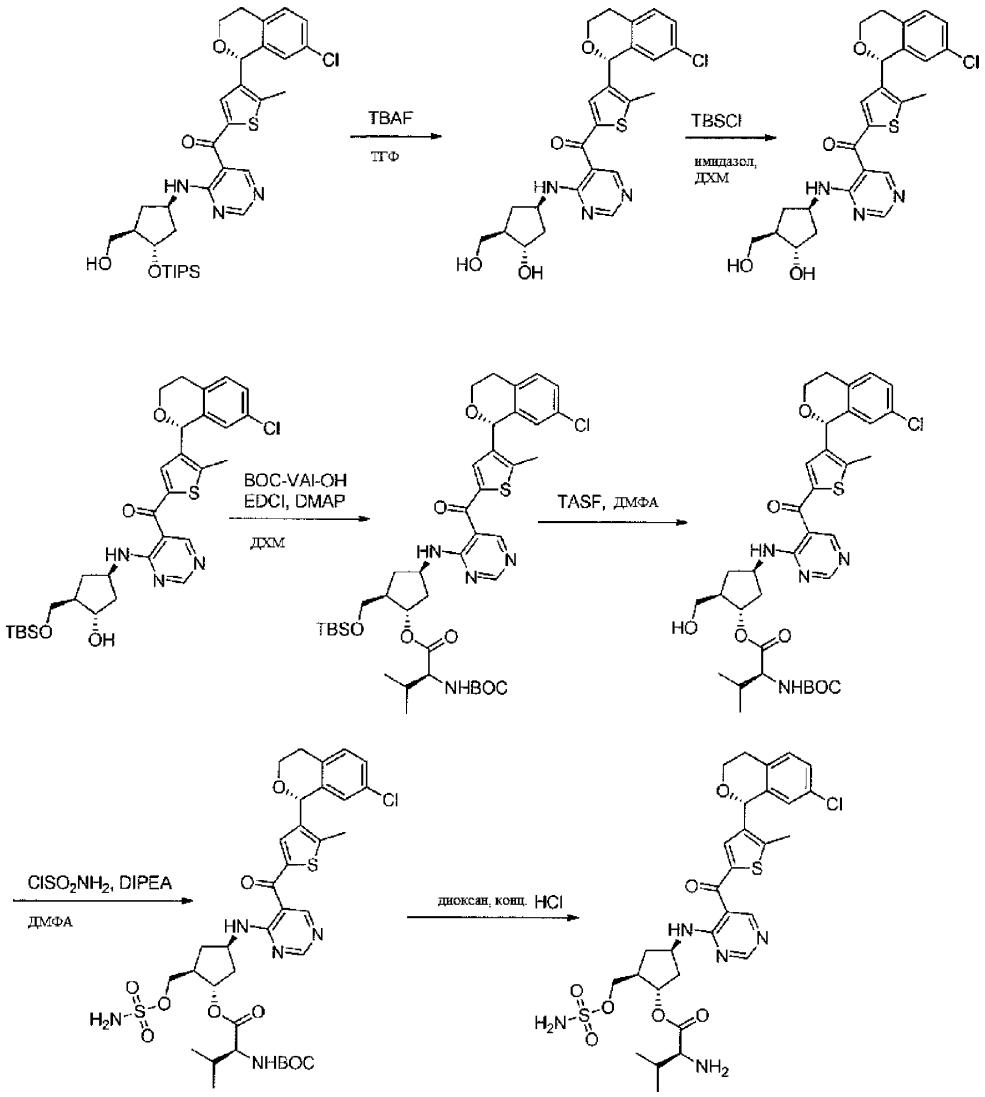


Стадии 1-3. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-хлор-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 1 и 2 выполнялись аналогичным образом, как в примере 117, стадия 4, исходя из трет-бутил-(1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]-амино]пиримидин-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (продукт пример 133, стадия 6). Стадия 3 проводилась аналогичным образом, как в примере 162, стадии 5 и 6.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,64 (с, 1Н), 4,79 (дд, J=16,0, 7,9 Гц, 1Н), 4,66 (с, 1Н), 4,29-4,09 (м, 3Н), 3,28-3,10 (м, 2Н), 2,95-2,85 (м, 1Н), 2,83-2,71 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 2,55-2,41 (м, 1Н), 2,36 (с, 3Н), 2,31-2,21 (м, 1Н), 2,19-2,07 (м, 1Н), 1,95-1,82 (м, 1Н), 1,50-1,32 (м, 1Н).

Пример 188. (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил (2S)-2-амино-3-метилбутаноат, Промежуточное соединение-338



Стадия 1. {4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}(4-{[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)метанон.

К раствору {4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанона (продукт пример 132, стадия 9, 1,60 г, 2,44 ммоль) в ТГФ (20,0 мл, 246 ммоль), добавляли 1,00 М TBAF в ТГФ (2,68 мл, 2,68 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Очистка хроматографией с колонкой ISCO (80 г колонка, элюируя чистым EtOAc) давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета. Выход 0,97 г, 80%. R_f 0,05 в EtOAc.

ЖХМС FA: 3,18, ES^+ 500, 502.

Стадия 2. (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксициклопентил]амино}пиримидин-5-ил){4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}метанон.

К раствору 4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}(4-{[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]амино}пиримидин-5-ил)метанона (1,70 г, 3,40 ммоль), 1Н-имидазола (0,4861 г, 7,140 ммоль) в ДХМ (100 мл, 2000 ммоль), охлажденного в ледяной бане под атмосферой аргона по каплям добавляли раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (0,5381 г, 3,570 ммоль) в ДХМ (26 мл, 4,0E2 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до окружающей температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над $MgSO_4$, и упаривали. Очистка хромато-

графией с колонкой ISCO (80 г, элюируя 75% EtOAc в смеси изомеров гексана до чистого EtOAc в течение 10 мин) давала указанное в заголовке соединение. Выход 1,71 г 81%. R_f 0,15 в 75% EtOAc/гексан.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,74 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,54 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,80-4,67 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,90 (тд, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=9,8, 5,0 Гц, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,12 (ддд, J=16,3, 10,3, 5,8 Гц, 1H), 2,74 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,42 (д, J=2,1 Гц, 1H), 2,36 (дт, J=14,0, 7,5 Гц, 1H), 2,20-2,01 (м, 2H), 1,91 (дт, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 1,23-1,12 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,07 и 0,07 (каждый с, каждый 3H).

Стадия 3. (1S,2R,4R)-2-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноат.

В раствор (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксициклопентил]-амино}пиримидин-5-ил){4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}метанона (384,0 мг, 0,6251 ммоль), в ДХМ (32,0 мл) добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валин (277,1 мг, 1,275 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (239,7 мг, 1,250 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (160,4 мг, 1,313 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали и разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные вытяжки промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 514 мг (количественный) указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62-8,55 (м, 2H), 8,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,59 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 2,04-1,84 (м, 3H), 1,41-1,32 (м, 9H), 0,91-0,86 (м, 6H), 0,84 (с, 9H), 0,04 - -0,04 (м, 6H).

ЖХМС (АА): 813,4 (M+1).

Стадия 4. (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-догидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-(гидроксиметил)циклопентил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)-амино]-3-метилбутаноат.

К раствору (1S,2R,4R)-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил-(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноата (0,412 г, 0,506 ммоль) в ДМФА (3,4 мл) при 0°C под атмосферой аргона добавляли раствор трис-(диметиламино)сульфоний дифтортриметилсиликата (195 мг, 0,709 ммоль) в ДМФА (2,84 мл). Полученный раствор красного цвета перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли минимальным количеством ДХМ и непосредственно очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-75% EtOAc в смеси изомеров гексана). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали. Полученное масло разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 337 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62-8,55 (м, 2H), 8,23 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 4,71-4,60 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,43 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 2,05-1,83 (м, 3H), 1,43-1,30 (м, 9H), 0,95-0,79 (м, 6H).

ЖХМС (АА): (M+1) 699,3.

Стадия 5. (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-догидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил-(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноат.

К раствору (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-(гидроксиметил)циклопентил-(2S)-2-[(трет-бутокси-карбонил)амино]-3-метилбутаноата (413,0 мг, 0,5906 ммоль, предварительно подвергали азеотропной перегонке с толуолом) в ДМФА (9,2 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (308,6 мкл, 1,772 ммоль) добавляли хлорсульфонамид (204,7 мг, 1,772 ммоль) при комнатной температуре и желтый раствор перемешивали 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-7% MeOH в ДХМ). Выделенный продукт все еще содержал непрореагировавшие исходные вещества. Смесь перегоняли азеотропно с толуолом, сушили в высоком вакууме и растворяли в ДМФА (9,2 мл) под атмосферой аргона. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,1029 мл, 0,5906 ммоль), затем добавляли хлорсульфонамид (68,24 мг, 0,5906 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и контролировали методом ТСХ. Затем добавляли хлорсульфонамид (34,12 мг, 0,2953 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли водой. Ре-

акционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-100% EA) с получением 352 мг желтой пены. Продукт растворяли в EtOAc, промывали водн. Раствором 1н. LiCl (3×) для удаления ДМФА, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 317 мг (69%) указанного в заголовке соединения в виде желтого остатка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63-8,54 (м, 2H), 8,18 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,02-4,90 (м, 1H), 4,76-4,60 (м, 1H), 4,15-3,99 (м, 3H), 3,88-3,74 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,09-1,86 (м, 3H), 1,48-1,30 (м, 9H), 0,89 (д, J=5,5 Гц, 6H).

ЖХМС (АА): (M+1) 778,2.

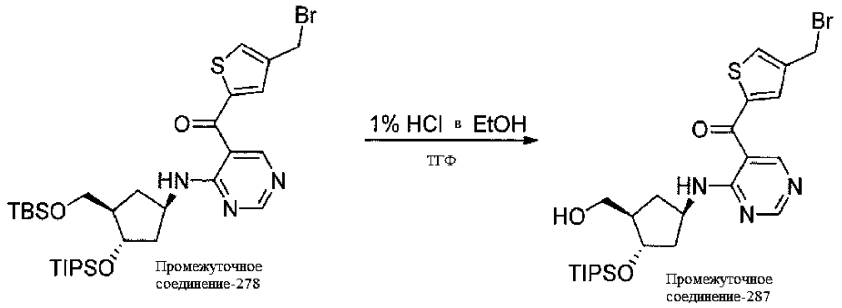
Стадия 6. (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-догидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил (2S)-2-амино-3-метилбутаноат·HCl.

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутаноат (280 мг, 0,36 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,8 мл) и добавляли концентрированную HCl (0,60 мл, 7,19 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь упаривали, подвергали азеотропной перегонке с EtOH, добавляли воду и лиофилизировали с получением 267 мг (количественный) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81-8,66 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, J=4,5 Гц, 3H), 7,59-7,47 (м, 3H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,18-4,04 (м, 3H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,23-2,03 (м, 3H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,04-0,93 (м, 6H).

ЖХМС (АА): (M+1) 678,2.

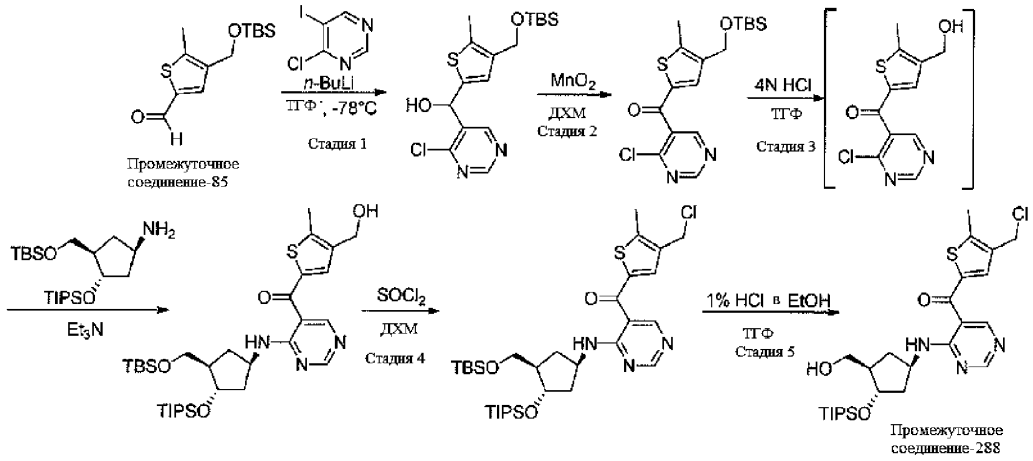
Пример 189. [4-(Бромметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-287



Стадия 1. [4-(Бромметил)-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

В 25-мл круглодонную колбу добавляли Промежуточное соединение-278 (656 мг, 0,96 ммоль), ТГФ (20,8 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли 1% HCl в растворе EtOH (15,9 мл, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (2 мл), чтобы погасить избыток кислоты. Раствор затем экстрагировали EtOAc (10 мл). После разделения водный слой экстрагировали EtOAc (6 мл). Объединенные органические растворы упаривали in vacuo с получением 550 мг неочищенного, указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла.

Пример 190. [4-(Хлорметил)-5-метил-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон, Промежуточное соединение-288



Стадия 1. рац-[4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 7, исходя из промежуточного соединения-85. 2,53 г (94%).

ЖХМС (FA): m/z = 385,3 (M+H).

Стадия 2. [4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как в примере 131, стадия 8. 2,33 г (93%).

ЖХМС (FA): m/z = 383,3 (M+H).

Стадия 3. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(гидроксиметил)-5-метил-2-тиенил]метанон.

В раствор [4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-метил-2-тиенил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (2,30 г, 6,00 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После упаривания in vacuo, остаток растворяли в ДХМ (60,0 мл). К раствору добавляли триэтиламин (2,93 мл, 21,0 ммоль) и Промежуточное соединение-260 (3,14 г, 7,81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (×2). Органические слои упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) с получением 1,96 г (52%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z = 635,0 (M+H).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(хлорметил)-5-метил-2-тиенил]метанон.

В раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(гидроксиметил)-5-метил-2-тиенил]метанона (1,90 г, 3,00 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,28 мл, 3,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на колонке ISCO (20% EtOAc в смеси изомеров гексана в качестве элюента) с получением 1,32 г (68%) указанного в заголовке соединения.

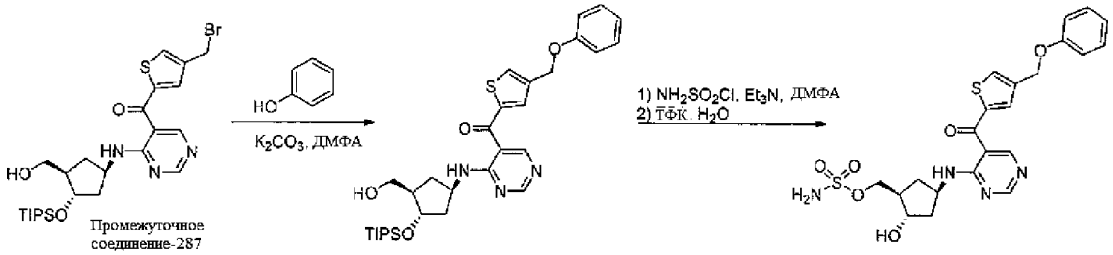
ЖХМС (FA): m/z = 653,3 (M+H).

Стадия 5. [4-(Хлорметил)-5-метил-2-тиенил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон.

В раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(хлорметил)-5-метил-2-тиенил]метанона (800 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (20,3 мл) добавляли 1% HCl в растворе EtOH (20,3 мл, 2,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при той же температура. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (2 мл) для гашения избытка кислоты. Раствор затем экстрагировали EtOAc (10 мл). После разделения водный слой экстрагировали EtOAc (6 мл). Объединенные органические растворы упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединение в виде слегка желтого масла.

ЖХМС (FA): 538,2 (M+1).

Пример 191. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(феноксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-91

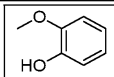
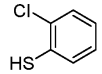
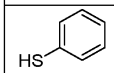
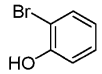
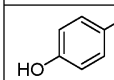
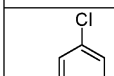
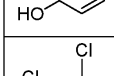
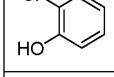


К раствору промежуточного соединения-287 (25,0 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (0,88 мл) добавляли фенол (8,28 мг, 0,088 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли ДМФА (0,50 мл). Данную реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. К раствору добавляли хлорсульфонамид (20,3 мг, 0,18 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$, затем экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические слои упаривали досуха. К полученному остатку добавляли ТФК (1,80 мл) и воду (0,20 мл). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, реакцию упаривали in vacuo. Остаток растворяли в MeOH (4,0 мл) и добавляли PL-CO_3 MP-смолу (загрузка 2,04 ммоль/г; 431 мг, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и смолу фильтровали и промывали MeOH (5 мл). Объединенные метанольные растворы упаривали с получением твердого остатка. Остаток растворяли в ДМСО (1,2 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, 18%).

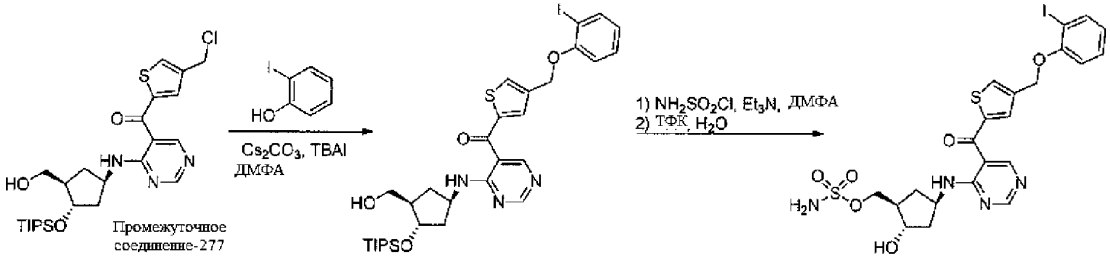
ЖХ/МС (FA): 504,8 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,78 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,30 (дд, J=8,8, 7,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,96 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,87-4,77 (м, 1H), 4,27-4,09 (м, 3H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,34-2,23 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,51-1,37 (м, 1H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ:

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	, Промежуточное соединение-80	ЖХМС (FA): *m/z* = 535,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-147	ЖХМС (FA): *m/z* = 555,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-177	ЖХМС (FA): *m/z* = 521,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-98	ЖХМС (FA): *m/z* = 583,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-163	ЖХМС (FA): *m/z* = 539,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-120	ЖХМС (FA): *m/z* = 539,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-180	ЖХМС (FA): *m/z* = 573,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-129	ЖХМС (FA): *m/z* = 539,2 (M+H)

Пример 192. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(2-йодфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-161

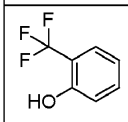
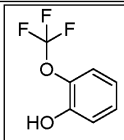
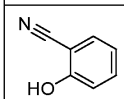
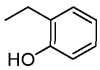
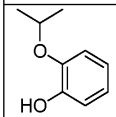
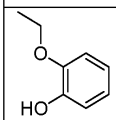
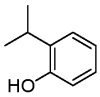
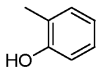


[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-Йодфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

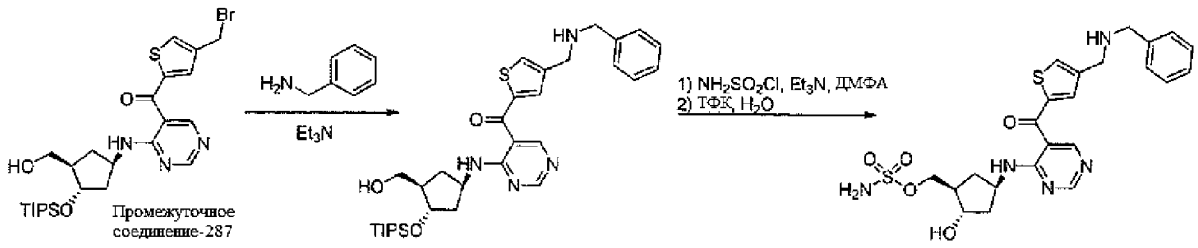
В 2-драмовую виалу, содержащую 2-йодфенол (2,04 мг, 9,28 мкмоль) добавляли раствор промежуточного соединения-277 (31,4 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (1,00 мл), затем добавляли Ce_2CO_3 (117 мг, 0,36 ммоль) и йодид тетра-н-бутиламмония (3,32 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (0,10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Твердый осадок отфильтровывали и промывали ДМФА (0,5 мл). К объединенным ДМФА раствором добавляли триэтиламин (50,2 мкл, 0,36 ммоль), хлорсульфонамид (27,7 мг, 0,24 ммоль). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли насыщенный $NaHCO_3$ (1,5 мл) и EtOAc (8 мл). После разделения водную фазу экстрагировали EtOAc (8 мл). Объединенные органические растворы упаривали in vacuo. К остатку добавляли ТФК (1,80 мл), воду (0,20 мл). После встряхивания в течение 30 мин реакцию упаривали in vacuo. К остатку добавляли смолу PL-CO_3 MP (загрузка 2,04 ммоль/г; 588 мг, 1,20 ммоль), MeOH (3,00 мл). После встряхивания в течение 1 ч смолу фильтровали и промывали MeOH (10 мл). Объединенные метанольные растворы упаривали досуха. Остаток растворяли в ДМСО (1,2 мл). После фильтрования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): 631,2 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	, Промежуточное соединение-188	ЖХМС (FA): *m/z* = 573,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-176	ЖХМС (FA): *m/z* = 589,7 (M+H)
	, Промежуточное соединение-124	ЖХМС (FA): *m/z* = 530,7 (M+H)
	, Промежуточное соединение-182	ЖХМС (FA): *m/z* = 533,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-201	ЖХМС (FA): *m/z* = 563,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-156	ЖХМС (FA): *m/z* = 549,8 (M+H)
	, Промежуточное соединение-191	ЖХМС (FA): *m/z* = 547,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-131	ЖХМС (FA): *m/z* = 519,7 (M+H)

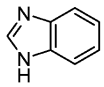
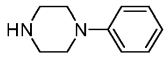
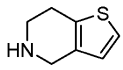
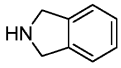
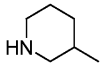
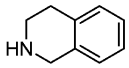
Пример 193 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(Бензиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-222



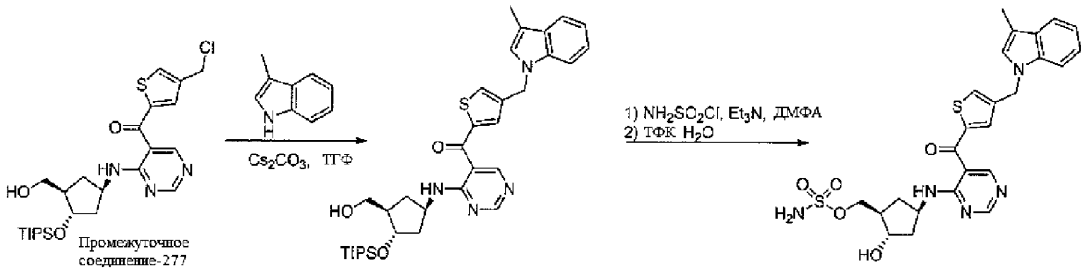
В 3-драмовую виалу, содержащую бензиламин (12,8 мг, 0,12 ммоль) добавляли триэтиламин (66,9 мкл, 0,48 ммоль) и Промежуточное соединение-287 (34,1 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (1,0 мл). Смесь энергично встряхивали при к.т. в течение 2ч. К смеси добавляли хлорсульфонамид (27,7 мг, 0,24 ммоль). После встряхивания в течение 30 мин добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (1,25 мл) и EtOAc (6 мл). После разделения водную фазу экстрагировали EtOAc (8 мл). Объединенные органические фазы упаривали в 20-мл флаконе. К остатку добавляли ТФК (1,80 мл), воду (0,20 мл). После встряхивания в течение 1 ч реакцию упаривали in vacuo. К остатку добавляли MeOH (3,00 мл), смолу PL-CO_3 MP (загрузка 2,04 ммоль/г; 588 мг, 1,20 ммоль). После встряхивания в течение 30 мин смолу фильтровали и промывали MeOH (10 мл). Объединенные метанольные растворы упаривали с получением твердого остатка. К остатку добавляли ДМСО (1,2 мл). После фильтрования раствор очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): 518,3 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	, Промежуточное соединение-192	ЖХМС (FA): m/z = 529,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-241	ЖХМС (FA): m/z = 573,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-168	ЖХМС (FA): m/z = 550,1 (M+H)
	, Промежуточное соединение-219	ЖХМС (FA): m/z = 480,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-187	ЖХМС (FA): m/z = 530,1 (M+H)
	, Промежуточное соединение-225	ЖХМС (FA): m/z = 510,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-167	ЖХМС (FA): m/z = 544,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-204	ЖХМС (FA): m/z = 493,9 (M+H)

Пример 194. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-105

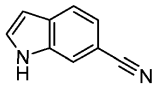
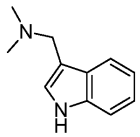
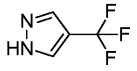
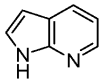
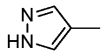
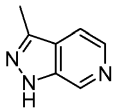


В 2-драмовую виалу, содержащую 3-метилиндол (12,5 мг, 0,10 ммоль), добавляли Промежуточное соединение-277 (25,0 мг, 0,05 ммоль), ДМФА (1,00 мл), тетра-N-бутиламмоний бромид (1,54 мг, 4,77 мкмоль) и Cs_2CO_3 (93,2 мг, 0,29 ммоль). Смесь нагревали при 42°C в течение 3 ч. Твердые вещества фильтровали и промывали ДМФА (0,5 мл). К объединенным раствором ДМФА добавляли триэтиламин (0,04 мл, 0,29 ммоль) и хлорсульфонамид (22,0 мг, 0,19 ммоль). Смесь встряхивали в течение 30 мин,

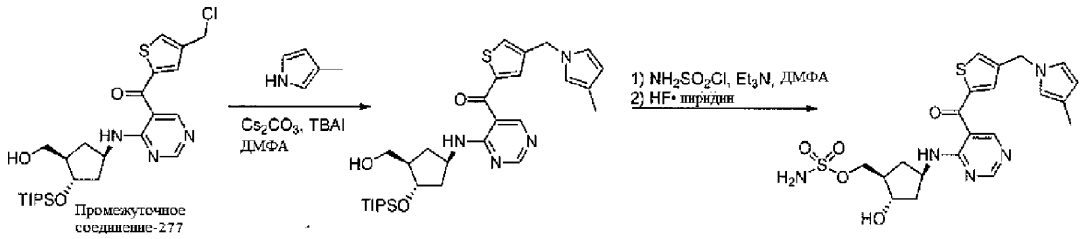
затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (1,5 мл). Смесь дважды экстрагировали EtOAc (6 мл). Объединенные органические растворы упаривали досуха в 20-мл флаконе. Во флакон добавляли ТФК (1,80 мл, 23,4 ммоль) и воду (0,20 мл). После встряхивания в течение 30 мин реакцию упаривали in vacuo. К остатку добавляли MeOH (3,0 мл) и смолу PL-CO_3 MP (загрузка 2,04 ммоль/г; 468 мг, 0,95 ммоль). После встряхивания в течение 30 мин смолу фильтровали и промывали MeOH (8 мл). Объединенные метанольные растворы упаривали. К остатку добавляли ДМСО (1,2 мл). После фильтрования раствор очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): 542,3 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	, Промежуточное соединение-169	ЖХМС (FA): m/z = 529,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-221	ЖХМС (FA): m/z = 585,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-130	ЖХМС (FA): m/z = 547,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-92	ЖХМС (FA): m/z = 529,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-74	ЖХМС (FA): m/z = 493,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-160	ЖХМС (FA): m/z = 544,2 (M+H)

Пример 195. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1H-пиррол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-170

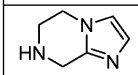
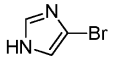
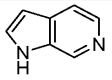
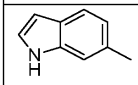
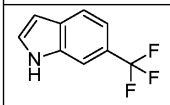
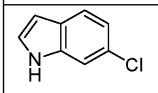


В 2-драмовую виалу, содержащую 3-метилпиррол (13,0 мг, 0,16 ммоль) добавляли Промежуточное соединение-277 (41,9 мг, 0,08 ммоль) ДМФА (1,00 мл), Cs_2CO_3 (156 мг, 0,48 ммоль) и тетра-N-бутиламмоний йодид (4,43 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (0,1 мл). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали при 42°C в течение 2 ч. Твердые вещества фильтровали и промывали ДМФА (0,5 мл). К объединенным ДМФА растворам добавляли триэтиламин (66,9 мкл, 0,48 ммоль), хлорсульфонамид (37,0 мг, 0,32 ммоль). После встряхивания в течение 30 мин добавляли насыщенный $NaHCO_3$ (1,5 мл) и EtOAc (8 мл). После разделения водную фазу экстрагировали EtOAc (8 мл). Объединенные органические растворы упаривали досуха в пластиковой пробирке для центрифугирования. К остатку в пробирке добавляли ТГФ (2,67 мл), пиридин гидрофторид (0,14 мл, 1,60 ммоль). После встряхивания в течение 1 ч добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (2,0 мл) для нейтрализации избытка фто-

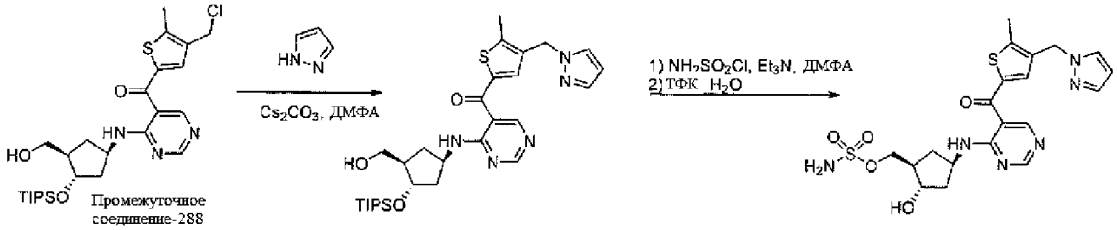
ристого водорода. Смесь дважды экстрагировали EtOAc (8 мл). Объединенные органические фазы упаривали в 20-мл флаконе. Остаток растворяли в ДМСО (1,2 мл). После фильтрования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): 492,2 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	, Промежуточное соединение-190	ЖХМС (FA): *m/z* = 534,3 (M+H)
	, Промежуточное соединение-243	ЖХМС (FA): *m/z* = 557,1 (M+H)
	, Промежуточное соединение-186	ЖХМС (FA): *m/z* = 529,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-132	ЖХМС (FA): *m/z* = 542,2 (M+H)
	, Промежуточное соединение-184	ЖХМС (FA): *m/z* = 596,1 (M+H)
	, Промежуточное соединение-125	ЖХМС (FA): *m/z* = 562,1 (M+H)

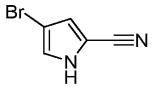
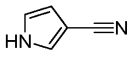
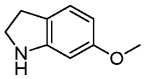
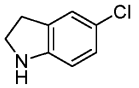
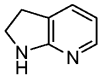
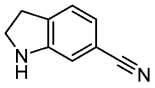
Пример 196. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(1H-пиразол-1-илметил)-2-тиенил]-карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-109



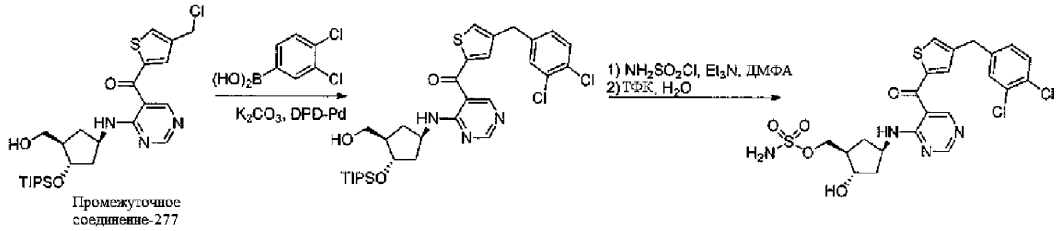
В содержащую 1H-пиразол (8,17 мг, 0,12 ммоль) смесь добавляли Cs_2CO_3 (156 мг, 0,48 ммоль), Промежуточное соединение-288 (43,0 мг, 0,08 ммоль), ДМФА (1,00 мл) и раствор тетра-N-бутиламмоний бромида (3,87 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (0,20 мл). Смесь энергично встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества фильтровали и промывали ДМФА (1,0 мл). К объединенным ДМФА растворам добавляли триэтиламин (44,6 мкл, 0,32 ммоль), хлорсульфонамид (37,0 мг, 0,32 ммоль) при 0°C. Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc (5 мл). После слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (6 мл). Объединенные органические фазы упаривали. К осадку в 20-мл флаконе добавляли ТФК (1,80 мл) и воду (0,20 мл). После встряхивания в течение 30 мин реакционную смесь упаривали in vacuo. К остатку добавляли MeOH (3,0 мл), смолу PL-CO_3 MP (загрузка 2,04 ммоль/г; 0,78 г, 1,60 ммоль). После встряхивания при к.т. в течение 30 мин смолу фильтровали и промывали MeOH (8 мл). Объединенные метанольные растворы упаривали. Полученный осадок растворяли в ДМСО (1,2 мл). После фильтрования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): 493,3 (M+H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	Промежуточное соединение-148	ЖХМС (FA): *m/z* = 595,2 (M+H)
	Промежуточное соединение-194	ЖХМС (FA): *m/z* = 517,2 (M+H)
	Промежуточное соединение-126	ЖХМС (FA): *m/z* = 574,3 (M+H)
	Промежуточное соединение-159	ЖХМС (FA): *m/z* = 578,3 (M+H)
	Промежуточное соединение-37	ЖХМС (FA): *m/z* = 619,0 (M+H)
	Промежуточное соединение-171	ЖХМС (FA): *m/z* = 545,3 (M+H)
	Промежуточное соединение-39	ЖХМС (FA): *m/z* = 571,1 (M+H)
	Промежуточное соединение-128	ЖХМС (FA): *m/z* = 569,3 (M+H)
	' Промежуточное соединение-55	ЖХМС (FA): *m/z* = 527,1 (M+H)
	' Промежуточное соединение-78	ЖХМС (FA): *m/z* = 507,3 (M+H)

Пример 197. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-Дихлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-104



Промежуточное соединение-277

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-Дихлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат.

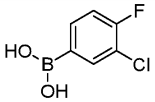
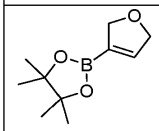
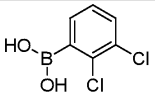
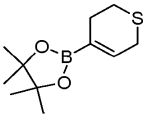
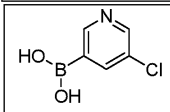
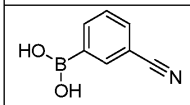
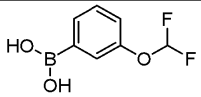
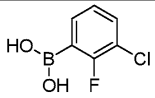
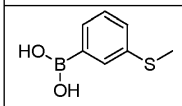
Во флакон для микроволнового нагревания добавляли Промежуточное соединение-277 (25,0 мг, 0,04 ммоль), 3,4-дихлорфенилборную кислоту (16,8 мг, 0,09 ммоль), SiliaCat DPP-Pd (загрузка 0,26 ммоль/г; 33,8 мг, 8,79 мкмоль), K_2CO_3 (1,0 М в воде, 0,13 мл, 0,13 ммоль) и 1,4-диоксан (0,52 мл). Реакционную смесь быстро дегазировали N_2, затем закрывали и нагревали при 75-80°C с встряхиванием в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (1,5 мл) и EtOAc (5 мл). После разделения водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические фазы упаривали досуха. К остатку добавляли ДМФА (1,0 мл), триэтиламин (17,8 мг, 0,18 ммоль) и хлорсульфонамид (20,3 мг, 0,18 ммоль). После встряхивания при комнатной температуре в течение 30 мин медленно добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (1,5 мл), смесь дважды экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органи-

ческие фазы упаривали в 20-мл флаконе. К остатку добавляли ТФК (1,80 мл), воду (0,20 мл). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь упаривали in vacuo. К сухому осадку добавляли MeOH (3,0 мл), смолу PL-CO_3 MP (загрузка 2,04 ммоль/г; 216 мг, 0,44 ммоль). После перемешивали в течение 30 мин, смолу фильтровали и промывали MeOH (5 мл). Объединенные метанольные растворы упаривали. Остаток растворяли в ДМСО (1,2 мл). После фильтрования остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,1 мг, 21%).

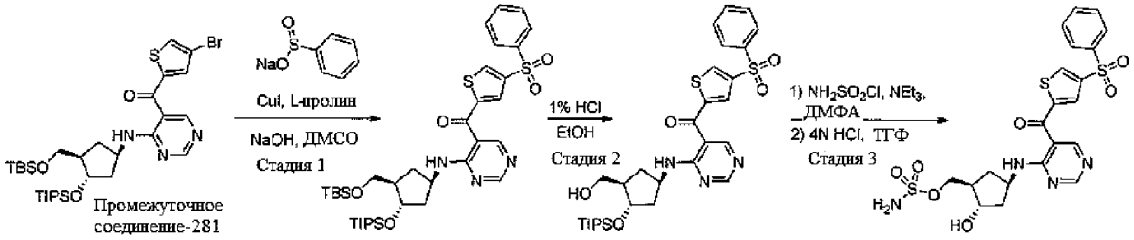
ЖХМС (FA): 557,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,69 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,19 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,84-4,74 (м, 1H), 4,24-4,10 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 2,56-2,44 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,15 (ддд, J=12,6, 7,5, 4,5 Гц, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,48-1,35 (м, 1H).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.	Данные ЖХМС
	, Промежуточное соединение-61	ЖХМС (FA): m/z = 540,8 (M+H)
	, Промежуточное соединение-193	ЖХМС (FA): m/z = 480,9 (M+H)
	, Промежуточное соединение-155	ЖХМС (FA): m/z = 556,7 (M+H)
	, Промежуточное соединение-173	ЖХМС (FA): m/z = 510,9 (M+H)
	, Промежуточное соединение-210	ЖХМС (FA): m/z = 523,8 (M+H)
	, Промежуточное соединение-185	ЖХМС (FA): m/z = 513,9 (M+H)
	, Промежуточное соединение-113	ЖХМС (FA): m/z = 554,8 (M+H)
	, Промежуточное соединение-84	ЖХМС (FA): m/z = 540,8 (M+H)
	, Промежуточное соединение-81	ЖХМС (FA): m/z = 534,8 (M+H)

Пример 198. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(фенилсульфонил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат, Промежуточное соединение-200



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил][4-(фенилсульфонил)-2-тиенил]метанон.

Во флакон для микроволнового нагревания добавляли (4-бром-2-тиенил)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон (промежуточное соединение-281, 0,400 г, 0,598 ммоль), бензолсульфинат натрия (0,196 г, 1,20 ммоль), йодид меди(I) (17,1 мг, 0,0897 ммоль), L-пролин (20,6 мг, 0,179 ммоль) и гидроксид натрия (7,18 мг, 0,179 ммоль). Смешанные твердые вещества затем растворяли в ДМСО (3,0 мл, 42 ммоль), продували аргоном и нагревали до 95°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои затем промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, используя Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелевой колонкой ISCO (24 г колонка, элюируя 0-30-50-100% EtOAc/гексан в течение 25 мин) с получением неочищенного продукта, содержащего де-защищенный одноатомный спирт.

ЖХМС (FA): m/z = 730,2 (M+H).

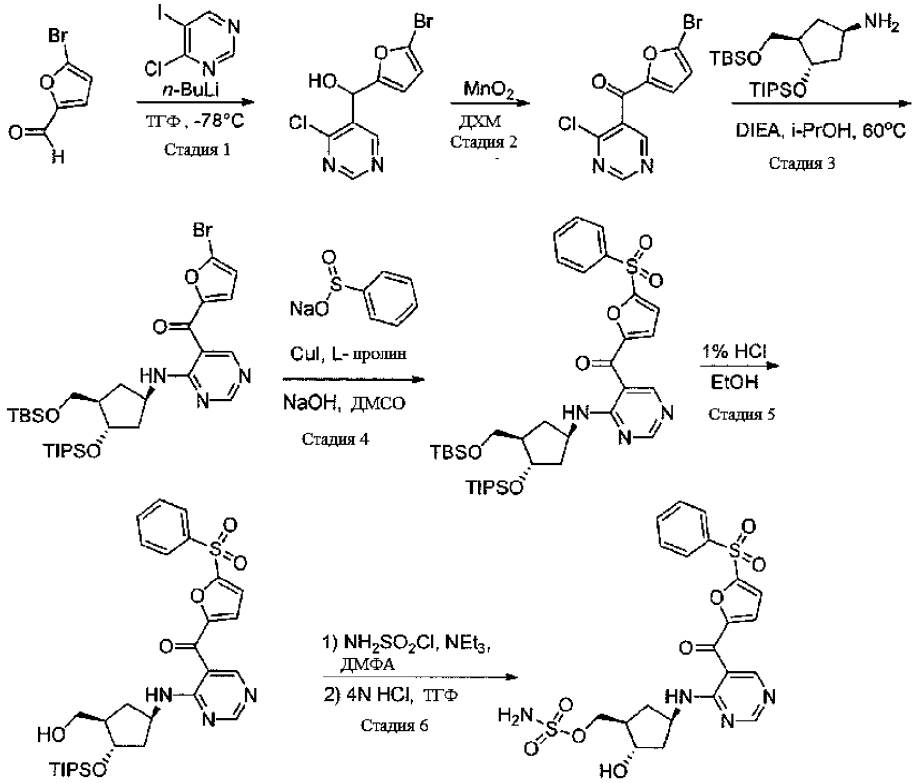
Стадии 2 и 3. {(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[(5-{[4-(фенилсульфонил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат.

Стадии 2 и 3 выполнялись аналогичным образом, как в примере 135, стадии 6 и 7 с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,09-8,02 (м, 3H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 4,89 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,77-4,65 (м, 1H), 4,08 (дд, J=9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,98-3,91 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,26 (дт, J=12,7, 9,2 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): 539,2 (M+1).

Пример 199. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[5-(фенилсульфонил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-239



Стадия 1. (5-бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидина (3,60 г, 14,80 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) охлаждали до -78°C, после чего по каплям с помощью шприца добавляли 2,50 M n-BuLi в гексане (7,0 мл, 17,50 ммоль). По завершении добавления затем добавляли по каплям раствор 5-бром-2-фуральдегида (2,0 г, 11,40 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) с помощью шприца и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл), затем оставляли нагреваться до к.т. и экстрагировали EtOAc (3×). Слои разделяли и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (элюируя 0-50% EtOAc/гексан в течение 25 мин) с получением 2,5 г (75%) продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,04 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 6,28 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,19 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,38 (с, 1H).

Стадия 2. (5-Бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору (5-бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (2,50 г, 8,64 ммоль) в ДХМ (30,0 мл) добавляли MnO_2 (7,52 г, 86,4 ммоль). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и осадок на фильтре тщательно промывали EtOAc. Фильтрат упаривали in vacuo с получением 2,3 г (93%) продукта.

Стадия 3. (5-Бромфуран-2-ил)(4-(((1R,3R,4S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)пиримидин-5-ил)метанон.

К раствору (5-бром-2-фурил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (2,3 г, 8,0 ммоль) и (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентанамина (4,5 г, 11,2 ммоль) в изопропиловом спирте (30 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,48 мл, 20,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (элюируя 0-30% EtOAc/гексан в течение 25 мин) с получением 3,2 г (61%) продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,08 (с, 1H), 8,87 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,20 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 3,64-3,54 (м, 2H), 2,46-2,43 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 2H), 1,74-1,72 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

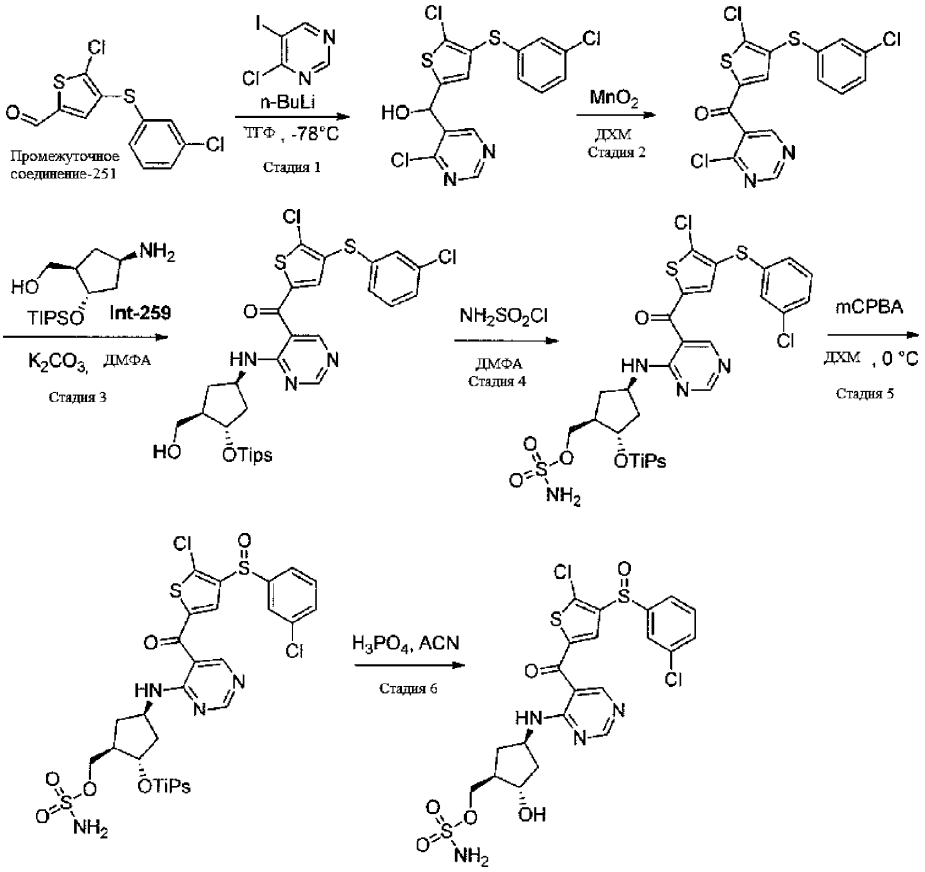
Стадии 4, 5 и 6. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[5-(фенилсульфонил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат.

Стадии 4-6 выполнялись аналогичным образом, как в примере 198, стадии 1-3 с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,66 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 4,89 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,08 (дд, J=9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,98-3,91 (м, 2H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,26 (дт, J=12,8, 9,1 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): M+1 523,2.

Пример 200. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат, Промежуточное соединение-94



Стадии 1-4. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Хлор-4-(3-хлорфенил)сульфинил-тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 1, 2, 3 и 4 выполнялись аналогичным образом, как в примере 198, стадии 1, 2, 3 и 4 исходя из промежуточного соединения-251, с получением указанного в заголовке соединения. Стадия 5 проводилась как описано ниже.

Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Хлор-4-(3-хлорфенил)сульфинил-тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамат.

Раствор [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(3-хлорфенил)сульфанил-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метилсульфамата (268,0 мг, 0,3662 ммоль) в ДХМ (46,946 мл, 732,39 ммоль) под атмосферой аргона охлаждали до 0°C с помощью бани лед-вода. Добавляли порциями м-хлорпероксибензойную кислоту (157,2 мг, 0,701 ммоль) 15-20 мг (~0,2 экв.) в течение 3 ч до того, как реакция почти не завершится за данными ЖХМС и ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали 3 раза ДХМ. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 136 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69-8,64 (м, 2H), 8,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,81 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 4,08-3,94 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,34-1,22 (м, 1H), 1,09-0,96 (м, 18H).

ЖХМС (АА): m/z = 747,2/749,2 (M+H).

Стадия 6. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил-)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат.

Стадию 6 проводили аналогичным образом, как в примере 133, стадия 8 с получением указанного в заголовке соединения.

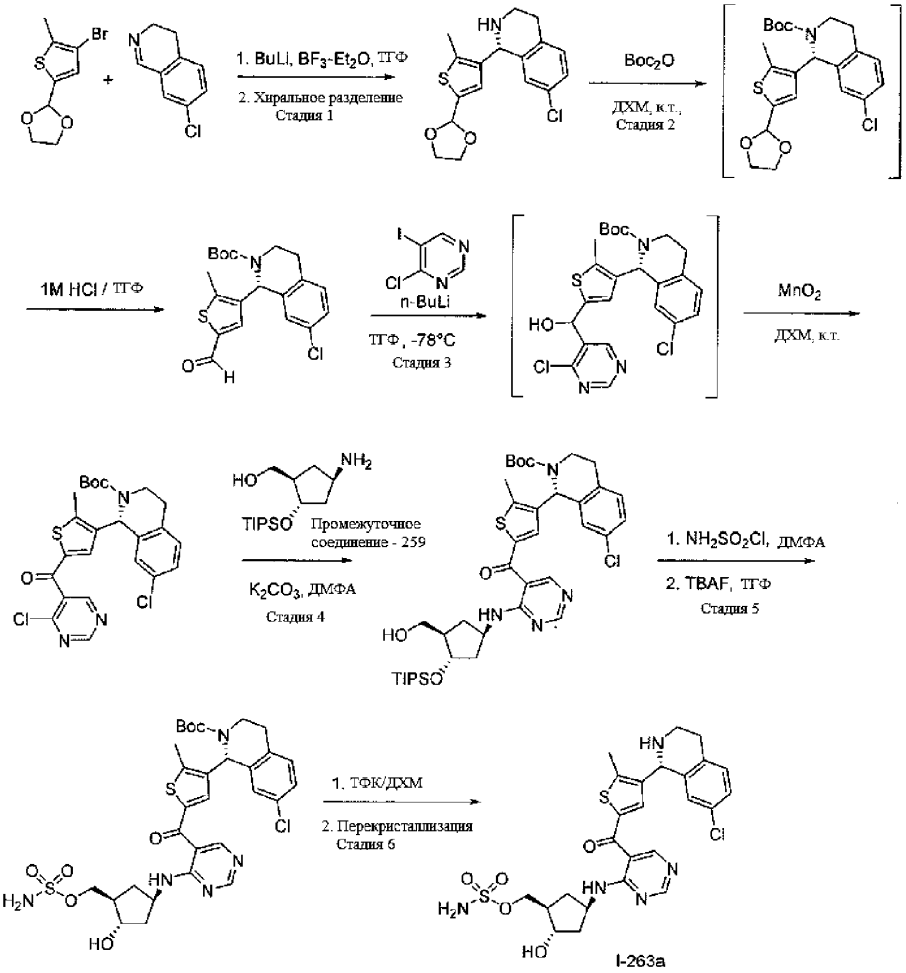
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 2H), 8,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,41 (с, 2H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,77-4,65 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 591,1/593,1 (M+1).

Соединения, приведенные в таблице ниже, получали аналогично тому, как описано выше, начиная с указанных исходных веществ.

Исходное соединение	№ соединения.
Промежуточное соединение-253	, Промежуточное соединение-122
Промежуточное соединение-254	, Промежуточное соединение-28
Промежуточное соединение-255	, Промежуточное соединение-69
Промежуточное соединение-256	, Промежуточное соединение-68

Пример 201. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-263а, Форма 1



Стадия 1. (1S)-7-Хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин и (1R)-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

К раствору 2-(4-бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолана (90,3 г, 362 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли по каплям 2,50 М n-BuLi (193 мл, 483 ммоль) при -78°С в атмосфере N_2 и смесь оставляли перемешиваться при -78°С в течение 20 мин. В другой реакционный сосуд помещали 7-хлор-3,4-дигидроизохинолин (40 г, 242 ммоль) и содержимое растворяли в ТГФ (1,3L). К данному раствору по каплям добавляли BF_3-Et_2O (32,8 мл, 265,7 ммоль) при -30°С и раствор оставляли перемешиваться в течение 10 мин. К данной смеси добавляли по каплям ранее полученную литированную смесь через канюлю и полученную смесь оставляли перемешиваться при -30°С в течение 30 мин. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Вышеуказанную процедуру выполняли в том же масштабе еще два раза. Остаток из всех трех процедур затем объединяли и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 85/15-0/100 пентан/EtOAc с получением твердого вещества желтого цвета. Полученный осадок промывали пентаном с получением рацемической смеси (110 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. Рацемическую смесь разделяли на отдельные компоненты-энантиомеры, с помощью хиральной хроматографии (СФХ: колонка CHIRALPAK AD 50×300 мм с 35/65 0,1% NH_4OH в $MeOH/CO_2$, 200 мл/мин, 10 МПа) с получением 51,5 г (99,7% э.и.) (1R)-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в качестве первого элюата (время удерживания 3,7 мин, ЖХМС (АА): (М+1) 336,0) и 50,0 г (99,7% э.и.) (1S)-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в качестве второго элюата (время удерживания 4,8 мин, ЖХМС (АА): (М+1) 336,0).

Стадия 2. трет-Бутил (1R)-7-хлор-1-(5-формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

К раствору (1R)-7-хлор-1-[5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метил-3-тиенил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (48 г, 142 ммоль) в ДХМ (700 мл) добавляли Boc_2O (34 г, 156 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали и упаривали in vacuo. трет-Бутил-(R)-1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метилтиофен-3-ил)-7-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат необязательно может быть выделен на этой стадии. Остаток, растворенный в ТГФ (720 мл) и 1,0 М HCl в H_2O (360 мл, 360 ммоль), добавляли к раствору. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (600 мл) и упаривали in vacuo для удаления ТГФ. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное твердое вещество очищали хроматографией на силикагелевой колонке (330 г колонка, элюируя смесью 95/5-85/15 пентан/EtOAc в качестве градиента) с получением 54 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,64 (с, 1H), 7,06-7,24 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,05-4,20 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 1H), 2,90-3,04 (м, 1H), 2,70-2,78 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

Растворитель может в качестве альтернативы включать любой один или более из дихлорметана, ТГФ, МеТГФ и трет-бутилметилового эфира. Растворитель или система растворителей для реакционной смеси с Boc_2O могут быть такими же или отличными от растворителя или системы растворителя для реакции с HCl.

Стадия 3. трет-Бутил (1R)-7-хлор-1-(5-формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

Раствор 4-хлор-5-йодпиримидина (27,85 г, 116 ммоль) в ТГФ (280 мл) охлаждали до -78°C на бане сухой лед/MeOH. К раствору добавляли по каплям 2,50 М n-BuLi в гексане (93 мл, 233 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин при -78°C. К смеси добавляли по каплям раствор трет-бутил-(1R)-7-хлор-1-(5-формил-2-метил-3-тиенил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (27 г, 68,5 ммоль) в ТГФ (90 мл) при -75°C и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин при -40°C, затем перемешивали в течение 30 мин при 26°C. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (560 мл) и экстрагировали EtOAc (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 90 г темно-бордового масла, которое использовали без дополнительной очистки. Данную стадию можно также провести, используя магний-галогенный обмен (такой как комплекс изопропилмагний хлорид литий хлорид). Растворитель для этого преобразования может альтернативно содержать МеТГФ. Данную реакцию также можно проводить при 0°C до комнатной температуры. Неочищенную смесь разделяли на три части (30 г, 59 ммоль каждая) и каждую порцию растворяли в ДХМ (500 мл). Оксид(IV) марганца (86,7 г, 1 моль) добавляли к каждому раствору и реакции оставляли перемешиваться при 30°C в течение 4 с, после чего их объединяли и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали ДХМ/MeOH (100/1, 3×500 мл). Фильтрат упаривали in vacuo и остаток очищали хроматографией на колонке, элюируя градиентом 90/10-85/15 пентан/EtOAc с получением 40 г (58% на 2 стадиях) указанного в заголовке соединения в виде светлого твердого вещества желтого цвета. Окисление трет-бутил-(1R)-7-хлор-1-(5-((4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил)-2-метилтиофен-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата может также проводиться с использованием условий реакции TEMPO/NaClO.

ЖХМС (AA): 522,6 (M+Na).

Стадия 4. трет-Бутил (1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилилоксициклопентил]амино]пиримидин-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(1R)-7-хлор-1-[5-(4-хлорпиримидине-5-карбонил)-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (25,0 г, 49,6 ммоль) в ДМФА (50,0 мл, 646 ммоль) добавляли [(1R,2S,4R)-4-амино-2-триизопропилсилилоксициклопентил]метанол (промежуточное соединение-259, 18,5 г, 64,3 ммоль), затем добавляли K_2CO_3 (17,2 г, 124 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo для удаления ДМФА. К остатку добавляли 400 мл воды и смесь экстрагировали EtOAc (4×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на силикагелевой колонке, элюируя градиентом от 80/20 до 50/50 гексан/EtOAc. Побочный продукт, содержащий фракции, очищали несколько раз хроматографией на силикагелевой колонке. Очищенные фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали in vacuo с получением 32,6 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. Данную реакцию можно также проводить с основанием, таким как один или более из TEA, DIEA, NMM и пиридина. Для этого преобразования также могут быть использованы другие растворители, такие как ДМФА, ТГФ, ДХМ, толуол, этилацетат, ACN, DME, NMP, диоксан и

ДМСО.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.ч. 8,55 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,53 Гц, 1H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (уш.с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,61-4,74 (м, 2H), 4,18-4,24 (м, 1H), 3,95-4,03 (м, 1H), 3,33-3,43 (м, 2H), 3,09-3,20 (м, 1H), 2,78-2,86 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,27 (дт, J=12,92, 8,09 Гц, 1H), 1,88-1,98 (м, 2H), 1,68-1,79 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,19-1,26 (м, 1H), 0,99-1,05 (м, 21H).

ЖХМС (АА): 755,3 (M+1).

Стадия 5. трет-Бутил (1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(сульфамоилоксиметил)-циклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат.

К раствору трет-бутил(1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-триизопропилсилил-оксициклопентил]амино]пиримидин-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (32,5 г, 41,7 ммоль) в ДМФА (100 мл, 1,29 моль) добавляли сульфамоил хлорид (10,1 г, 84,5 ммоль) при 0°C, баня лед/вода, и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью бани лед/вода и гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (×4). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток, растворенный в ТГФ (200 мл) и TBAF-гидрате (17,0 г, 63,7 ммоль), добавляли к раствору при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали до 40°C и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением воды (500 мл) и экстрагировали EtOAc (×4). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток частично очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя градиентом 100/0-95/5 EtOAc/MeOH. Смешанные фракции очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя 99/1 EtOAc/MeOH. Очищенные фракции объединяли и упаривали in vacuo с получением 30,0 г (88%) требуемого соединения в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.ч. 8,57 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,53 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (уш.с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,87 (уш. д., J=4,52 Гц, 1H), 4,60-4,72 (м, 1H), 3,88-4,11 (м, 4H), 3,09-3,21 (м, 1H), 2,77-2,86 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,22-2,32 (м, 1H), 2,03-2,14 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 1H), 1,68-1,77 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,22-1,30 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 678,2 (M+1).

Стадия 6. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-263a, Форма 1.

В 2-л круглодонную колбу помещали трет-бутил-(1R)-7-хлор-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]амино]пиримидине-5-карбонил]-2-метил-3-тиенил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (47,4 г, 58,0 ммоль) и содержимое растворяли в ДХМ (50,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C с помощью бани лед/вода и в реакционный сосуд затем добавляли ТФК (50,0 мл, 661 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и смесь упаривали in vacuo. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке ДХМ. Полученный остаток подщелачивали путем добавления насыщенного водного $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (×4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенный остаток частично очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя 3% NH_4OH: 5% MeOH: 42% ДХМ: 50% MeCN. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и упаривали in vacuo. Остаток растворяли в небольшом количестве колоночном элюенте и затем раствор разделяли на четыре порции. Каждую порцию очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя 3% NH_4OH: 5% MeOH: 42% ДХМ: 50% MeCN. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и упаривали in vacuo. К маслянистому остатку добавляли 200 мл MeOH, затем медленно добавляли 1,4 л CH_3CN и полученный раствор оставляли медленно перемешиваться при к.т. в течение 3 дней. Полученную суспензию фильтровали через стеклянный фильтр и осадок на фильтре промывали CH_3CN, а затем сушили in vacuo при 40°C в течение 5 дней с получением 26,5 г указанного в заголовке соединения. Маточный раствор упаривали in vacuo и остаток повторно очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя смешанным раствором 3% NH_4OH:5% MeOH:42% ДХМ:50% MeCN. Очищенные фракции объединяли и упаривали in vacuo. К остатку добавляли 20 мл MeOH, затем добавляли 500 мл CH_3CN и полученную смесь осаждали в течение ночи при комнатной температуре при медленном перемешивании. После фильтрования полученной суспензии, осадок на фильтре сушили в сушильном шкафу при 40°C в течение 5 дней с получением дополнительных 6,3 г указанного в заголовке соединения (общее 32,8 г) в виде соединения, Промежуточное соединение-263a, Форма 1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д, J=1,00 Гц, 2H), 6,69-6,71 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,70-4,82 (м, 1H), 4,11-4,23 (м, 3H), 3,24-3,30 (м, 1H), 2,96-3,12 (м, 2H), 2,76-2,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,43-2,53 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 1,87 (дт, J=14,87, 6,87 Гц, 1H), 1,40 (дт, J=13,05, 9,16 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 185,40, 160,24, 159,23, 157,75, 146,62, 142,44, 140,41, 138,04, 136,53, 134,47, 131,00, 129,92, 126,11, 126,08, 111,79, 71,29, 70,46, 54,59, 48,74, 45,88, 42,10, 40,58, 33,95, 28,42, 13,82.

ЖХМС (АА): 576,4 (М-1).

Элементный анализ: рассчитан для $C_{25}H_{28}ClN_5O_5S_2$: C, 51,94; H, 4,88; N, 12,11. Найдено: C, 51,91; H, 4,81; N, 12,15.

Данные XRPD продемонстрированы на фиг. 2. Диаграмму XRPD получали, используя рентгеновский дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, оснащенный детектором LynxEye и медь K-альфа (CuKα) излучение при 40 кВ и 40 мА. Образец порошка осторожно выравнен в центре держателя образца, получая гладкую поверхность для измерения дифракции. Используемый полиметилметакрилатный держатель образца имел диаметр 50 мм. Образец подвергался непрерывному сканированию от 2,9° до 29,6° 2θ, используя согласованные 2θ/θ углы с размером шага 0,025° 2θ и временем по сбору данных 0,4 с на шаг. Весь анализ данных проводился с использованием программного обеспечения DIFFRAC.EVA (версия 2,1) (Bruker AXS).

Используемым прибором для измерения ДСК и ТГА образца был инструмент ТА, ДСК модель Q200 или Q2000, и ТГА модель Q500 или Q5000.

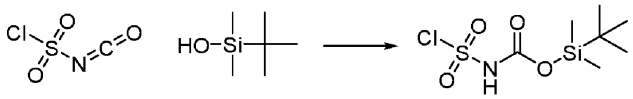
Для ТГА, образец (от 1 до 2 мг) в открытом платиновом тигле нагревали от 25 до 350°C со скоростью изменения 10°C/мин с продувкой образца азотом 50 мл/мин. Данные собирали, используя программное обеспечение Thermal Advantage для Q Series (версия 5,3,5), и проводилось анализирование данных с использованием Universal Analysis 2000 (прибор ТА).

Для ТГА, образец (от 5 до 10 мг) в открытом платиновом тигле нагревали от 25 до 350°C со скоростью изменения 10°C/мин с продувкой образца азотом 60 мл/мин. Данные собирали, используя программное обеспечение Thermal Advantage для Q Series (версия 5,3,5), и проводилось анализирование данных с использованием Universal Analysis 2000 (прибор ТА).

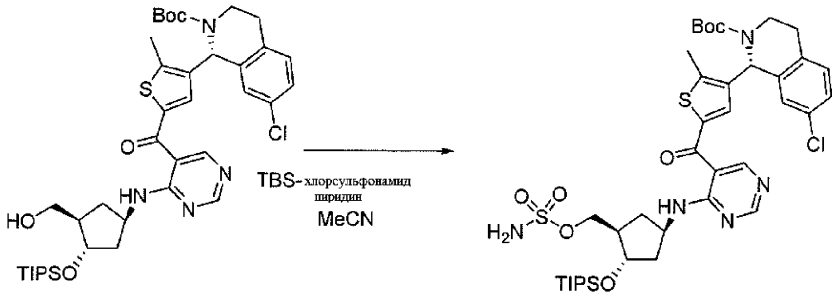
Спектр Рамана получали, используя микроскоп комбинационного рассеяния DXR (Thermo Scientific), оснащенный 780 нм лазером. Небольшое количество образца, диспергированного в алюминиевом тигле, изучалось под микроскопом Olympus при объективном увеличении 10×. Спектр снимали, используя 50 мкм микроотверстие диафрагмы в диапазоне волнового числа 3500-50 $см^{-1}$. Анализ спектров проводился с использованием программного обеспечения OMINIC 8, версия 8,3,103 (Thermo Scientific).

ДСК данные проиллюстрированы на фиг. 4; ТГА проиллюстрированы на фиг. 5; и спектр Рамана проиллюстрирован на фиг. 6, 7.

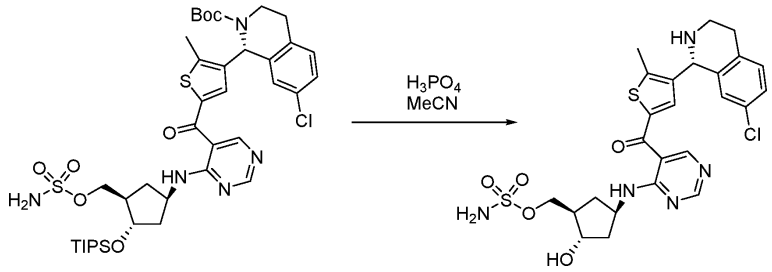
Приведенное ниже представляет собой альтернативный способ стадиям 5 и 6:



К раствору хлорсульфонилизоцианата (6,67 г, 47,1 ммоль) в ацетонитриле (47,1 мл, 901,8 ммоль) при 0°C добавляли TBS-силанол (6,50 г, 49 ммоль) во время поддержания температуры ниже 10°C. Перемешивали смесь при 0-10°C в течение 30 мин; реагент готов для использования в виде 1 М раствора в ацетонитриле. Реагент (TBS-хлорсульфонамид) стабилен в растворе в течение 24 ч.



Использовались сухие растворители и реагенты, а реакцию проводили в атмосфере азота. Добавляли пиридин (3,85 г, 48,7 ммоль) к раствору трет-бутил (R)-7-хлор-1-(5-(4-(((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)пиримидин-5-карбонил)-2-метилтиофен-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (11,2 г, 15,7 ммоль) в NMP (22,4 мл, 233 ммоль) при 10°C. Добавляли TBS-хлорсульфонамид (47,1 мл, 47,1 ммоль) при поддержании температуры ниже 15°C. Контролировали реакцию в течение завершения с помощью ВЭЖХ; реакция завершалась в течение 15 мин. Гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл). Отделяли органический слой, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и растворитель заменяли на ацетонитрил (30 мл) с помощью перегонки. Приступали к снятию защитной группы.



Смесь неочищенного трет-бутил (R)-7-хлор-1-(2-метил-5-(4-(((1R,3R,4S)-3-((сульфамоилокси)-метил)-4-((триизопропилсилил)окси)циклопентил)амино)пиримидин-5-карбонил)тиофен-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (13,1 г, 15,7 ммоль) охлаждали до 10°C. Добавляли фосфорную кислоту (33,6 мл, 610 ммоль) и реакцию поддерживали при температуре ниже 15°C. Смесь нагревали до окружающей температуры. Завершение реакции контролировали с помощью ВЭЖХ. Реакция достигала полного превращения за ~6 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и ТГФ (200 мл). Для регулировки pH до 6-7 добавляли 15% водный раствор карбоната натрия (150 мл). Во время добавления происходило энергичное выделение газа, добавляли с соответствующей скоростью, чтобы контролировать выделение газа и пенообразование. Разделяли органический слой и водную фазу. Промывали органическую фазу насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток частично очищали хроматографией на силикагелевой колонке, элюируя градиентом от 35% 3% NH_4OH, 5% MeOH, 42% ДХМ, 50% MeCN:50% MeCN, 50% ДХМ до 50% 3% NH_4OH, 5% MeOH, 42% ДХМ, 50% MeCN: 50% MeCN, 50% ДХМ. Очищенные фракции объединяли и упаривали in vacuo. Неочищенный ({1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат растворяли в предварительно смешанном растворе 7:1 ацетонитрил:метанол (90 мл). В смесь вносили затравку ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат, Форма 1 (45 мг, 0,078 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч с получением суспензии. Суспензию фильтровали и дважды промывали влажный осадок MeCN (2×20 мл). Высушивали до постоянной массы в вакууме при 35°C с получением 4,9 г (54%) требуемого соединения в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д, J=1,00 Гц, 2H), 6,69-6,71 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,70-4,82 (м, 1H), 4,11-4,23 (м, 3H), 3,24-3,30 (м, 1H), 2,96-3,12 (м, 2H), 2,76-2,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,43-2,53 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 1,87 (дт, J=14,87, 6,87 Гц, 1H), 1,40 (дт, J=13,05, 9,16 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 185,40, 160,24, 159,23, 157,75, 146,62, 142,44, 140,41, 138,04, 136,53, 134,47, 131,00, 129,92, 126,11, 126,08, 111,79, 71,29, 70,46, 54,59, 48,74, 45,88, 42,10, 40,58, 33,95, 28,42, 13,82.

Пример 201B. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-263a, Форма 3.

В 50-мл раствор цитратного буфера (15 мл, pH 4,5) добавляли безводный ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат (150 мг, 0,259 ммоль) при комнатной температуре. Суспензию смешивали в течение 5 дней (встряхивание или мешалка). Суспензию фильтровали и влажный осадок дважды промывали водой (0,3 мл, 2×). Высушивали до постоянной массы в вакууме при 30°C с получением 51 мг (34%) требуемого соединения в виде светло-желтого кристалла гидрата ([1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамата, Форма 3.

Пример 202. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-257b, Форма 1.

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат (из примера 132, 2,5 г, 4,30 ммоль) растворяли в смеси раствора MeOH (90 мл) и ДХМ (10 мл). Раствор фильтровали через фильтрующий шприц и смесь осаждали в течение 4 дней. Маточную жидкость затем удаляли пипеткой, полученный твердый осадок промывали небольшим количеством MeOH, а затем сушили in vacuo. Осадок переносили в небольшой флакон и сушили in vacuo при 45°C в течение 10 дней с получением 1,56 г указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества (иглы) (I-257b Форма 1). Данные XRPD проиллюстрированы на фиг. 1. Данные ДСК для соединения, Промежуточное соединение-257b, Форма 1, проиллюстрированы на фиг. 8; кривая ТГА проиллюстрирована на фиг. 9; и спектр Рамана проиллюст-

рирован на фиг. 10, 11. Способы измерения диаграммы XRPD, ДСК, ТГА и Рамановской спектроскопии были такими, как описано выше в примере 201.

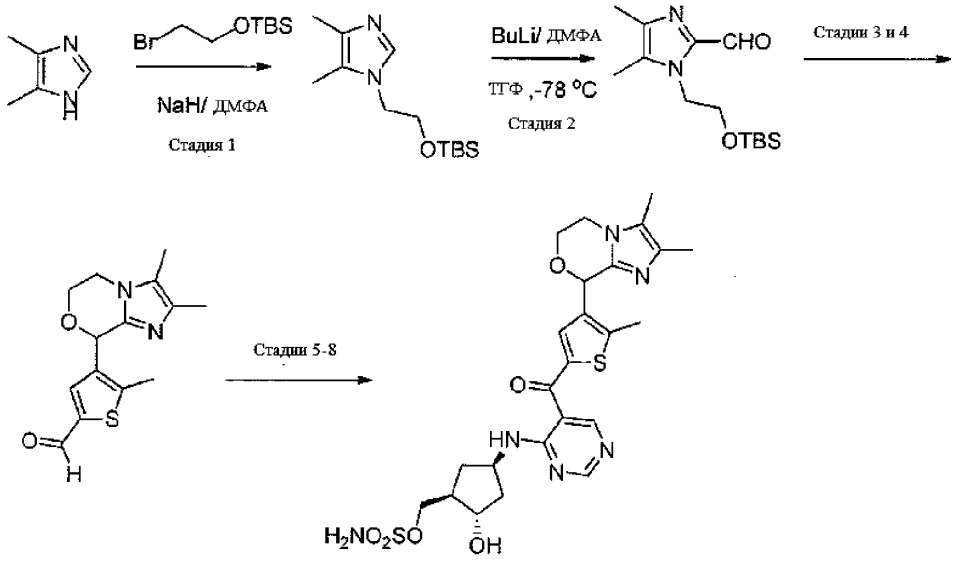
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (д, J=7,53 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,88 (д, J=4,52 Гц, 1H), 4,69 (скт, J=8,08 Гц, 1H), 4,05-4,17 (м, 2H), 3,91-4,01 (м, 2H), 3,78-3,88 (м, 1H), 2,95-3,09 (м, 1H), 2,77 (уш. д., J=16,69 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,26-2,37 (м, 1H), 2,06-2,17 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,27 (дт, J=12,67, 9,29 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): 579,1 (M+1).

Пример 203. [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-256b, Форма 1.

К раствору [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата (86% дэ, 987 мг, из примера 131) в CH_2Cl_2 (40,0 мл) медленно добавляли смесь изомеров гексана (25,0 мл) с получением белой суспензии. К суспензии по каплям добавляли CH_2Cl_2 до того, как суспензия вновь не стала прозрачным раствором (10,0 мл). После перемешивания в течение 19 ч при комнатной температуре образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством CH_2Cl_2 и Et_2O и сушили in vacuo при 45°C с получением 799 мг светлого твердого вещества желтого цвета соединения, Промежуточное соединение-256b, Форма 1. Данные XRPD проиллюстрированы на фиг. 3. Данные ДСК проиллюстрированы на фиг. 12 и данные ТГА проиллюстрированы на фиг. 13. Процедуры для получения диаграммы XRPD, ДСК и ТГА были такими, как описано в примере 201 выше. Диастереомерную чистоту соединения, Промежуточное соединение-256b, определяли в 92,7% de с помощью ВЭЖХ (70/30/0,1 гексан /EtOH/DEA; 1,0 мл/мин в течение 60 мин; используя колонку CHIRALPAK IC (4,6×250 мм)): 23,3 мин (минорный диастереоизомер) и 32,1 мин (основной диастереоизомер, Промежуточное соединение-256b).

Пример 204. ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-Диметил-6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат и ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-диметил-6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат, Промежуточное соединение-356



Стадия 1. 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5-диметил-1H-имидазол.

Раствор 4,5-диметил-1H-имидазол гидрохлорида (2,94 г, 22,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30,0 мл, 387 ммоль) охлаждали до 0°C. Медленно добавляли гидрид натрия (3,55 г, 88,7 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 мин до 0°C. Добавляли йодид калия (4,417 г, 26,61 ммоль) и (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (6,365 г, 26,61 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили метанолом (3 мл) и разбавляли водой (150 мл). Полученную водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-15% MeOH в EtOAc) с получением 4,34г (77%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,33-7,39 (м, 1H), 3,87-3,93 (т, 2H), 3,73-3,84 (т, 2H), 2,13-2,18 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 0,85 (с, 9H), -0,04 (с, 6H).

Стадия 2. 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5-диметил-1H-имидазол-2-карбальдегид.

Раствор 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (2,36 г, 9,28 ммоль) в тетрагидрофуране (100,0 мл) охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 2,50 М н-бутиллития в гексане (5,56 мл, 13,9 ммоль), затем по каплям добавляли N,N-диметилформамид (2,03 г, 27,8 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (1,11 г, 18,5 ммоль) в виде раствора в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь упаривали in vacuo и полученный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-60% EtOAc/смесь изомеров гексана) с получением 2,43 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,56-9,70 (м, 1H), 4,37 (т, J=5,27 Гц, 2H), 3,88 (т, J=5,27 Гц, 2H), 2,25 (с, 4H), 2,24 (с, 3H), 0,79 (с, 10H), -0,13 (с, 6H).

Стадии 3 и 4. 4-(2,3-Диметил-6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

Стадии 3 и 4 выполнялись аналогичным образом, как в примере 96, стадии 1 и 2.

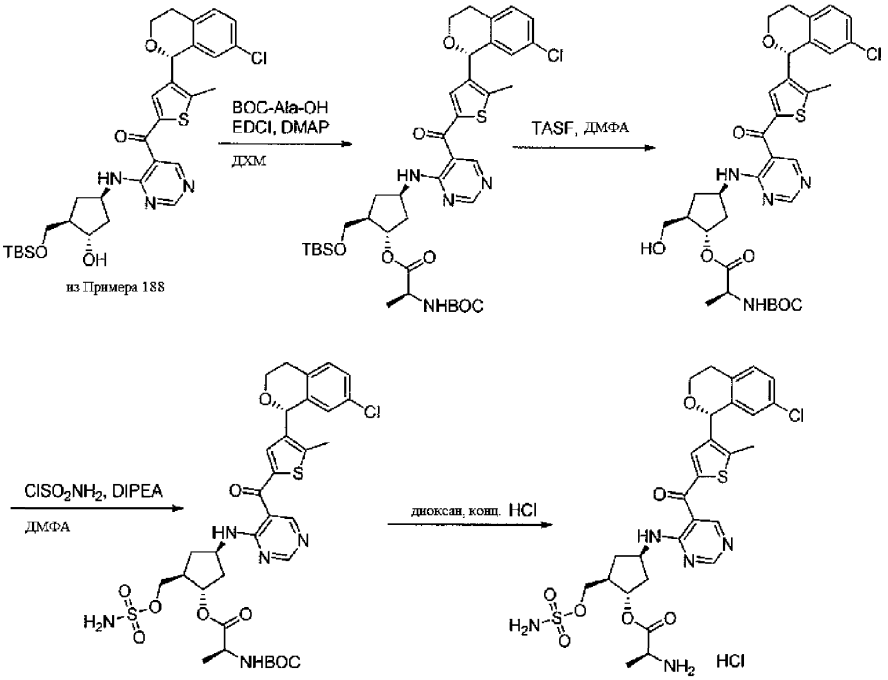
Стадии 5-8. ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-Диметил-6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат и ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-диметил-6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат.

Стадии 5, 6, 7 и 8 выполнялись аналогичным образом, как в примере 132, стадии 7, 8, 9 и 10.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,71 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,42 (д, J=1,00 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,73-4,85 (м, 1H), 4,31-4,39 (м, 1H), 3,95-4,23 (м, 6 H), 2,45-2,57 (м, 4H), 2,24-2,32 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,86-1,97 (м, 1H), 1,43 (м, 1H).

ЖХМС (АА): (M+1) 563.

Пример 205. [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(сульфамоилоксиметил)циклопентил] (2S)-2-аминопропаноат гидрохлорид, Промежуточное соединение-362

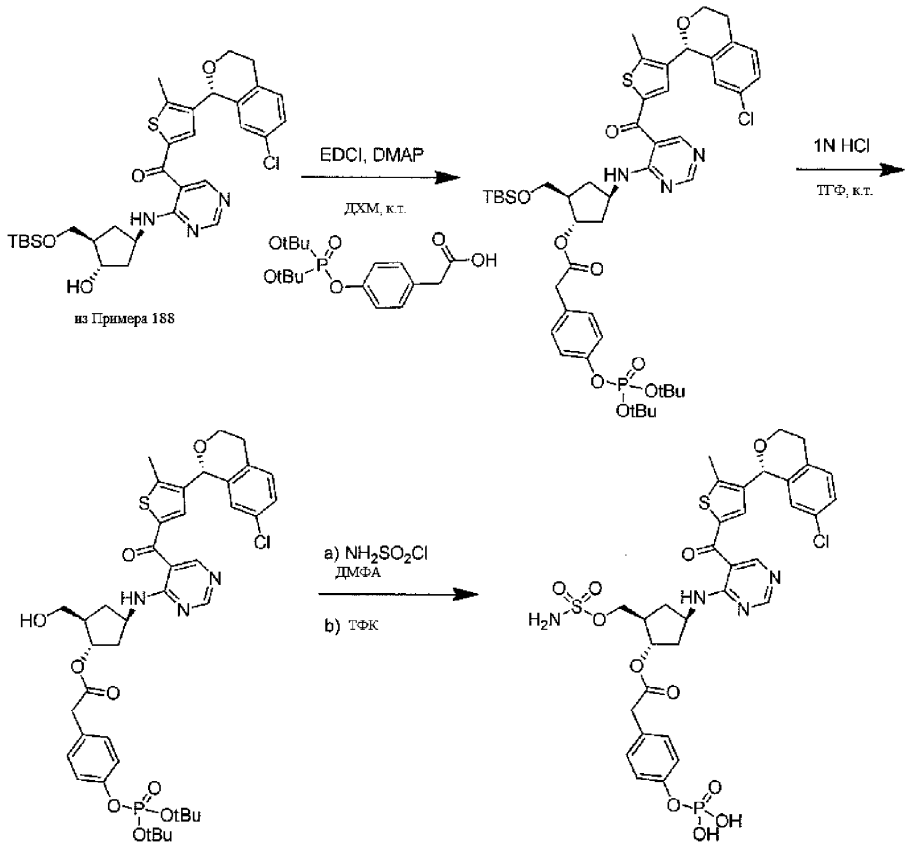


Данное соединение получали аналогичным образом, как в примере 188, стадии 3-6, используя Boc-Ala-OH вместо Boc-Val-OH на стадии 3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,63-8,55 (м, 2H), 8,39-8,28 (м, 3H), 7,2 (уш. с, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,11-5,05 (м, 1H), 4,81-4,71 (м, 1H), 4,20-3,74 (м, 11H, протоны перекрываются широким пиком H_2O), 3,88-3,79 (м, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,78 (уш.с, 1H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,48 (м, 5H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,41 (д, J=7,3 Гц, 3H).

ЖХМС (АА): 579,1 (M+1).

Пример 206. [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]-(2S)-2-аминопропаноат; гидрохлорид, Промежуточное соединение-364



Стадия 1. [(1S,2R,4R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]циклопентил]-2-(4-ди-трет-бутоксифосфорил-оксифенил)ацетат.

К раствору (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксициклопентил]-амино}пиримидин-5-ил){4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}метанона (из примера 188, 300,0 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (15,0 мл, 234 ммоль) добавляли 2-(4-ди-трет-бутоксифосфорилоксифенил)уксусную кислоту (202 мг, 0,59 ммоль), DMAP (59,7 мг, 0,49 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (131 мг, 0,68 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo и остаток растворяли в EtOAc (120 мл). Полученный раствор дважды промывали 0,3н. HCl (70 мл), затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и насыщенный раствор хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO, элюируя градиентом 90/10 до 60/40 ДХМ/EtOAc с получением 181 мг указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,20-7,30 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,16 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,93-5,00 (м, 1H), 4,56-4,67 (м, 1H), 4,07-4,16 (м, 1H), 3,77-3,87 (м, 1H), 3,48-3,68 (м, 4H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,75 (уш. д., J=17,19 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,13 (уш. д., J=3,76 Гц, 1H), 1,94-2,03 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,42 (с, 18H), 1,29-1,39 (м, 1H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (д, J=1,88 Гц, 6H).

Стадия 2. [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(гидроксиметил)циклопентил]-2-(4-ди-трет-бутоксифосфорилоксифенил)-ацетат.

К раствору [(1S,2R,4R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]циклопентил]-2-(4-ди-трет-бутоксифосфорил-оксифенил)ацетата (180 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли 1н. HCl (3,0 мл, 3,0 ммоль) при комнатной температуре и реакцию оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (60 мл). Водный слой затем насыщали путем добавления твердого NaCl и водным смесь экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке ISCO, элюируя градиентом от 50/50 до 90/10 EtOAc/ДХМ с получением 112 мг продукта в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

ЖХМС (АА): 826,3 (М+1).

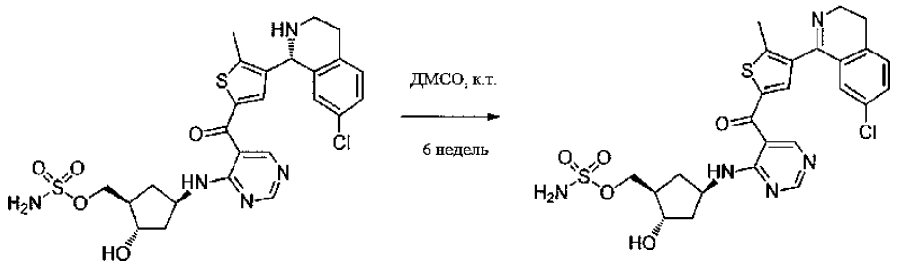
Стадия 3. [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]-2-(4-фосфоноксифенил)ацетат.

К раствору [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(гидроксиметил)циклопентил]-2-(4-ди-трет-бутоксифосфорилоксифенил)-ацетата (120 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (2,0 мл, 26 ммоль) добавляли сульфамоил хлорид (36,0 мг, 0,30 ммоль) при комнатной температуре и реакцию оставляли перемешиваться в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл). К раствору добавляли ТФК (2 мл, 26,5 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали in vacuo и остаток сушили in vacuo. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 43 мг указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,62 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,14-7,23 (м, 6Н), 6,74 (с, 1Н), 5,89 (с, 1Н), 5,05-5,12 (м, 1Н), 4,68-4,79 (м, 1Н), 4,12-4,25 (м, 3Н), 3,92 (тд, J=10,79, 3,76 Гц, 1Н), 3,60 (с, 2Н), 3,01-3,12 (м, 1Н), 2,74-2,84 (м, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 2,37-2,49 (м, 2Н), 2,16-2,26 (м, 1Н), 1,89-2,00 (м, 4Н), 1,43-1,56 (м, 1Н).

ЖХМС (FA): 793,1 (М+1).

Пример 207. ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-(7-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксициклопентил)метилсульфамат, Промежуточное соединение-360

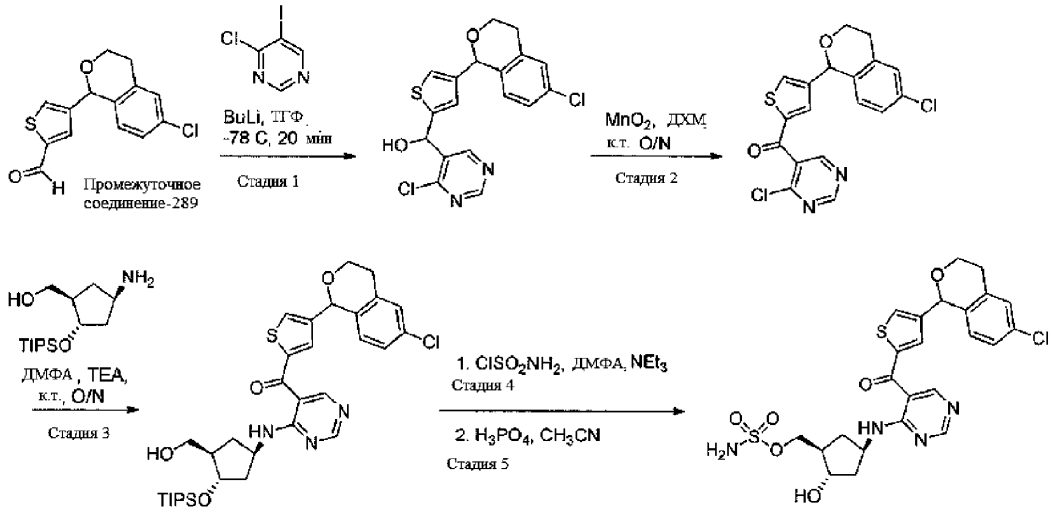


Раствор [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата (I-263a из примера 133, 250 мг, 0,43 ммоль) в диметилсульфоксиде (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение шести недель. Полученную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex AXIA C_{18}, 250×21,2 мм, 5 мкм, модификатор аммоний ацетат) с получением указанного в заголовке соединение в виде бледного белого порошка (86 мг, 35%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,82 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,46-7,51 (м, 1Н), 7,34-7,40 (м, 1Н), 7,11-7,15 (м, 1Н), 4,76-4,85 (м, 1Н), 4,13-4,26 (м, 3Н), 3,81-3,92 (м, 2Н), 2,81-2,93 (м, 2Н), 2,42-2,56 (м, 4Н), 2,12-2,33 (м, 2Н), 2,00 (с, 1Н), 1,89-1,98 (м, 1Н), 1,35-1,53 (м, 1Н).

ЖХМС (АА): m/z = 576,1 (М+Н).

Пример 208. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-6-Хлоризохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-6-хлоризохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-357



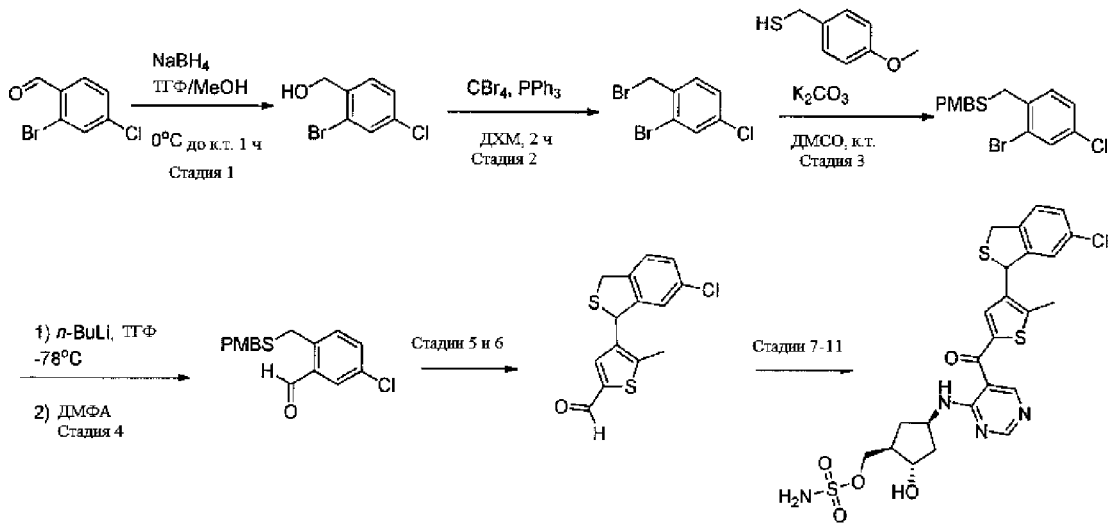
Стадии 1-5.

Промежуточное соединение-289 получали из 2-бром-5-хлорфенилуксусной кислоты подобным способом, который применялся для получения промежуточного соединения-171. Затем получали подобным способом, как в примере 173, указанные в заголовке соединения, применяя условия C на стадии 3, условиях B на стадии 4 и условия D на стадии 5.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13-7,18 (м, 1H), 6,88-6,93 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,77-4,84 (м, 1H), 4,07-4,25 (м, 4H), 3,88-3,97 (м, 1H), 2,98-3,07 (м, 1H), 2,81-2,91 (м, 1H), 2,47-2,57 (м, 1H), 2,23-2,33 (м, 1H), 2,12-2,23 (м, 1H), 1,88-2,04 (м, 1H), 1,39-1,49 (м, 1H).

ЖХМС (AA): 565,1 (M+1).

Пример 209. [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-Хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-359a, и [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-359b



Стадия 1. (2-Бром-4-хлорфенил)метанол.

К раствору 2-бром-4-хлорбензальдегида (10,1 г, 46,1 ммоль) в тетрагидрофуране (101 мл) и метаноле (50,6 мл) при 0°C под атмосферой аргона добавляли тетрагидроборат натрия (2,31 г, 60,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением 10,0 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=2,0, 8,3 Гц, 1H), 4,73 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,95 (т, J=6,1 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-Бром-1-(бромметил)-4-хлорбензол.

(2-Бром-4-хлор-фенил)метанол (10,0 г, 45,2 ммоль) и тетрабромметан (19,5 г, 58,7 ммоль) растворяли в метиленхлориде (207 мл), затем добавляли трифенилфосфин (16,6 г, 63,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой аргона в течение 3 ч. К перемешиваемому раствору добавляли 250 мл гексана, получая белый осадок. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали in vacuo. Полученное масло очищали хроматографией на силикагелевой колонке (0-1% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 15,57 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,50 (дд, J=2,3, 8,3 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H).

Стадия 3. 2-Бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метилсульфанилметил]бензол.

К раствору 2-бром-1-(бромметил)-4-хлорбензола (12,8 г, 43,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (31,3 мл) добавляли п-метокси-α-толуолтиол (7,66 г, 6,92 мл, 49,7 ммоль) и карбонат калия (11,900 г, 86,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Очистка хроматографией на силикагелевой колонке (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана) давала указанное в заголовке соединение (11,0 г, 71%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 6,89-6,85

(м, 2H), 3,75-3,70 (м, 5H), 3,68 (с, 2H).

Стадия 4. 5-Хлор-2-[(4-метоксифенил)метилсульфанилметил]бензальдегид.

2-Бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метилсульфанилметил]бензол (11,0 г, 30,7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (108 мл) и охлаждали до -78°C под атмосферой аргона. Раствор 2,50 М н-бутиллития в гексане (13,5 мл, 33,8 ммоль) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже -70°C, и полученную темно-красную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли N,N-диметилформамид (4,76 мл, 61,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,25 ч в холодной бане. Оранжевую реакционную смесь гасили водой и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Очистка хроматографией на силикагелевой колонке (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) давала 4,97 г (53%) указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,20 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,4, 8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 6,88-6,84 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3.67 (с, 2H).

ЖХМС (АА): 329,1 (M+1).

Стадии 5 и 6. 4-(6-Хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

Стадии 5 и 6 выполняли по такому же способу, как в примере 96, стадии 1 и 2.

Стадии 7-11. [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-Хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 7-11 выполняли по такому же способу, как в примере 173, стадии 1-5. На стадии 9 использовались такое основание/растворитель, как K_2CO_3/ДМФА. Стадия 10 проводилась без триэтиламина, а на стадии 11 применяли TAS-F в ТГФ для финального снятия защитной группы.

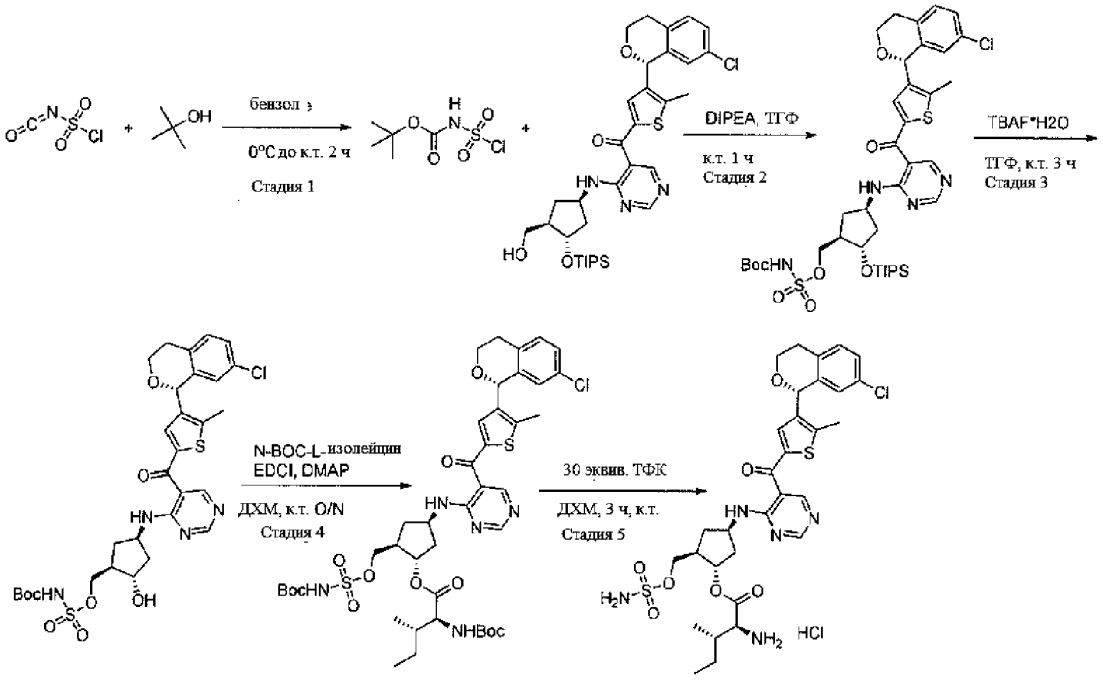
I-359a: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,04 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,90-4,86 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,43 (дд, J=2,4, 14,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,29-1,20 (т, 1H).

ЖХМС (АА): 581,1 (M+1).

I-359b: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 3H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,43 (дд, J=2,4, 14,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 581,1 (M+1).

Пример 210. [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]-(2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноат гидрохлорид, Промежуточное соединение-363



Стадия 1. трет-Бутил (хлорсульфонил)карбамат.

К раствору хлорсульфонил изоцианата (3,20 мл, 0,0360 моль) в бензоле (15,0 мл) при 0°C под атмосферой азота по каплям добавляли трет-бутиловый спирт (3,50 мл, 0,0362 моль). Ледяную баню забирали

и полученную гелеобразную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью изомеров гексана (30 мл) и полученный белый осадок фильтровали и промывали смесью изомеров гексана (3×20 мл) с получением 6,72 г (86%) белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,98 (уш.с, 1H), 1,58 (с, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил [({(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метокси)-сульфонил]карбамат.

{4-[(1R)-7-Хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]метанон (продукт стадии 9 из примера 132, 3,907 г, 5,95 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (186 мл), затем N,N-диизопропилэтиламине (4,15 мл, 23,8 ммоль) и добавляли трет-бутил(хлорсульфонил)карбамат (2,57 г, 11,9 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч под атмосферой аргона. Реакционную смесь упаривали in vacuo. Остаток, растворенный в EtOAc (200 мл), промывали насыщенным гидрокарбонатом (2×250 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и упаривали. Очистка хроматографией на силикагелевой колонке (0-5% MeOH в ДХМ) давала 4,84 г желтой пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (уш.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 6,74-6,72 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 4,22-4,06 (м, 3H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,39-1,34 (м, 9H), 1,31-1,22 (м, 1H), 1,09-0,96 (м, 24H).

ЖХМС (АА): (M+1) 835,5

Стадия 3. трет-Бутил ({[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метокси}сульфонил)-карбамат.

трет-Бутил [({(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}метокси)-сульфонил]карбамат (5,37 г, 5,95 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (65,0 мл). В желтый раствор добавляли раствор гидрат тетрабутиламмонийфторида (4,04 г, 14,5 ммоль) в тетрагидрофуране (65,0 мл) при комнатной температуре и полученный красный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре под атмосферой аргона. Реакцию гасили добавлением воды (125 мл) и экстрагировали EtOAc (3×125 мл). Объединенные органические слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Очисткой хроматографией на силикагелевой колонке (0-8% MeOH в ДХМ) получали 2,77 г (68%) твердого вещества желтого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (уш.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,96-4,88 (м, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 4,26-4,19 (м, 1H), 4,15-4,06 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,30-1,21 (м, 1H).

ЖХМС (АА): 679,4 (M+1).

Стадия 4. [(1S,2R,4R)-2-(трет-Бутоксикарбонилсульфамоилоксиметил)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]циклопентил]-(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилпентаноат.

К раствору трет-бутил N-[[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метоксисульфонил]карбамата (4,07 ммоль) в дихлорметане (41 мл) добавляли N-трет-бутоксикарбонил-L-изолейцин (2,39 г, 10,3 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,95 г, 10,2 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,29 г, 10,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч под атмосферой аргона. Реакционную смесь упаривали и разделяли между водой (150 мл) и EtOAc (250 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл) и объединенные органические слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Очистка хроматографией на силикагелевой колонке (10-100% EtOAc, промывали 10% MeOH в ДХМ; вторая очистка (элюент: 2-10% MeOH в ДХМ) давала 2,11 г (85% чистота, 49% выход в целом) указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (уш.с, 1H), 8,60-8,54 (м, 2H), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H, пересекается с impurity), 6,74 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,72-4,62 (м, 1H), 4,30-4,15 (м, 2H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,87-3,78 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,47 (с, 4H, перекрывается пиком ДМСО), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,09-1,88 (м, 2H), 1,87-1,64 (м, 1H), 1,44-1,32 (м, 19H), 1,28-1,15 (м, 1H), 0,90-0,73 (м, 7H).

ЖХМС (АА): 892,6 (M+1).

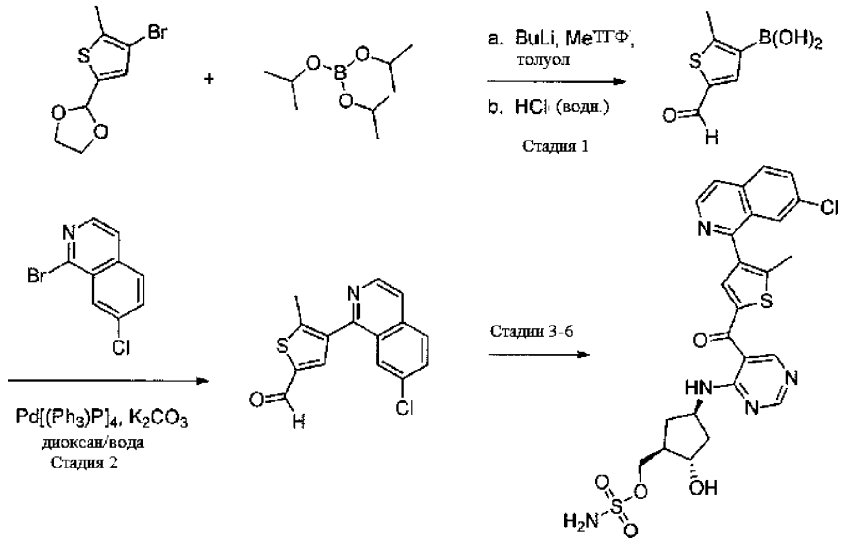
Стадия 5. [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-(сульфамоилоксиметил)циклопентил]-(2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноат.

В перемешиваемый раствор [(1S,2R,4R)-2-(трет-бутоксикарбонилсульфамоилоксиметил)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]циклопентил]-(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилпентаноата (2,11 г, 2,36 ммоль) в дихлорметане (49 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,35 мл, 70,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем оставляли стоять при 4°C в течение 15 ч. Реакционную смесь упаривали, растворяли в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Очистка хроматографией на силикагелевой колонке (элюент: 100% EtOAc для удаления побочного продукта, затем меняли от 0 до 8% MeOH в ДХМ; очистку повторяли 100% EtOAc, затем 0-4% MeOH в ДХМ) давала 907 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64-8,55 (м, 2H), 8,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71-7,38 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,77-6,72 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,16-3,13 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,10-1,53 (м, 5H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 1H), 0,91-0,74 (м, 7H).

ЖХМС (АА): 692,2 (M+1).

Пример 211. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-Хлор-1-изохинолил)-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-358



Стадия 1. (5-Формил-2-метилтиофен-3-ил)борная кислота.

В высушенную в печи 500-мл 2-горлую круглодонную колбу под атмосферой азота помещали 2-(4-бром-5-метил-2-тиенил)-1,3-диоксолан (Промежуточное соединение-1, 5,00 г, 20,1 ммоль), толуол (32 мл) и 2-метилтетрагидрофуран (8 мл) и смесь охлаждали в бане ацетон/сухой лед до -75°C. Медленно добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития в смеси изомеров гексана (24,1 ммоль, 9,6 мл) в течение 45 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Затем добавляли триизопропил борат (24,1 ммоль, 5,54 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Смесь нагревали до -20°C и гасили добавлением 15 мл 2 М HCl (водн). Двухфазную смесь выливали в воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo с получением масла янтарного цвета. К данному маслу добавляли гексан и смесь обрабатывали ультразвуком до полного растворения. Затем добавляли диэтиловый эфир и полученный осадок отфильтровывали вакуумным фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (83 г, 53%).

ЖХМС (АА): m/z = 171,0 (M+H).

Стадия 2. 4-(7-Хлоризохинолин-1-ил)-5-метилтиофен-2-карбальдегид.

В 20-мл пробирку для микроволнового нагрева помещали (5-формил-2-метил-3-тиенил)борную кислоту (300 мг, 1,76 ммоль), 1-бром-7-хлоризохинолин (332 мг, 1,37 ммоль), 1,4-диоксан (8,1 мл), воду (2,0 мл) и калий карбонат (632 мг, 4,58 ммоль) и смесь дегазировали пропусканием азота в течение 10 мин. Затем добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (310 мг, 0,27 ммоль), реакционный сосуд закрывали и смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин при 100°C. Содержимое реакционного сосуда выливали в насыщенный раствор гидрокарбоната натрий. Смесь экстрагировали три раза этилацетатом и объединенные органические порции промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток подвергали хроматографии на колонке ISCO, элюируя градиентом гексан/этилацетат. Фракции, содержащие тре-

буемый продукт, упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 274 мг (69%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ м.ч. 9,93 (с, 1H), 8,63-8,68 (м, 1H), 7,87-7,92 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).

ЖХМС (АА): m/z = 288,0 (M+H).

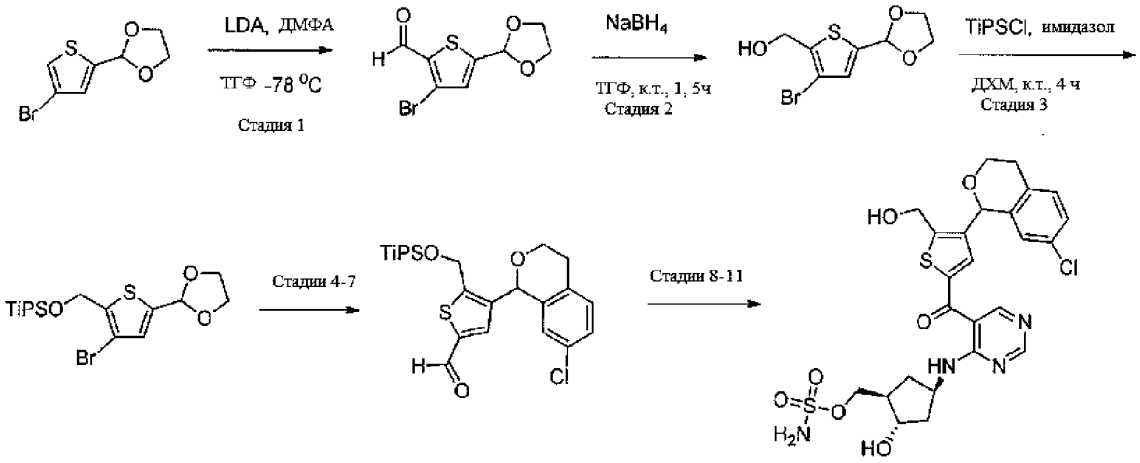
Стадии 3-6. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-Хлор-1-изохинолил)-5-метилтиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 3-6 выполняли по такому же способу, как в примере 131, стадии 7-10, с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,88 (с, 1H), 8,57-8,60 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H), 7,89-7,95 (м, 1H), 7,75-7,84 (м, 3H), 4,77-4,84 (м, 1H), 4,15-4,26 (м, 3H), 2,48-2,58 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,14-2,37 (м, 2H), 1,89-2,03 (м, 1H), 1,40-1,51 (м, 1H).

ЖХМС (АА): m/z = 574,1 (M+H).

Пример 212. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-366



Стадия 1. 3-Бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбальдегид.

Раствор 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолана (6,1 г, 26 ммоль) в тетрагидрофуране (158 мл, 1940 ммоль) охлаждали до -78°C. К раствору добавляли 0,8 М литий диизопропиламида в тетрагидрофуране (36,0 мл, 28,8 ммоль) по каплям с помощью канюли. После перемешивания в течение 5 мин добавляли N,N-диметилформамид (2,41 мл, 31,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и затем нагревали до к.т. Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой (60 мл, достаточным количеством для полного растворения белого твердого вещества) и экстрагировали EtOAc (300 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Объединенные органические слои промывали 10% LiCl (70 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (70 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход = 5,31 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,96 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,94-4,17 (м, 4H.

ЖХМС (FA): m/z = 262,93 (M+1).

Стадия 2. [3-Бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]метанол.

К раствору 3-бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбальдегида (0,640 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,101 г, 2,68 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (0,640 г) в виде масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 6,94 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,61-4,28 (м, 4H).

ЖХМС (FA): m/z = 264,95 (M+1).

Стадия 3. [3-Бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]метокситриизопропилсилан.

К раствору [3-бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-тиенил]метанола (4,7 г, 18 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли 1H-имидазол (1,81 г, 26,6 ммоль), затем добавляли триизопропилсилилхлорид (4,13 мл, 19,5 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (150 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали флэш-

хроматографией на колонке, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход = 5,5 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 6,99 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,00-4,16 (м, 4H), 1,04-1,21 (м, 21H).

ЖХМС (FA): m/z = 421,08 (M+1).

Стадии 4-7. 4-(7-Хлоризохроман-1-ил)-5-(триизопропилсилилоксиметил)тиофен-2-карбальдегид.

Стадии 4-7 выполняли по такому же способу, как в примере 119, стадии 1-4, с получением указанного в заголовке соединения.

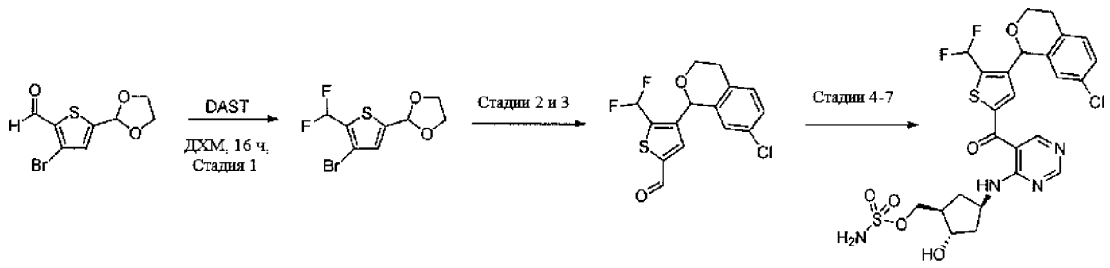
Стадии 8-11. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 8-11 выполняли по такому же способу, как в примере 131, стадии 7-10, с получением указанных в заголовке соединений.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,25 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,90-4,98 (м, 2H), 4,74-4,85 (м, 1H), 4,65 (д, J=15,06 Гц, 1H), 4,13-4,22 (м, 4H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,03-3,14 (м, 1H), 2,75-2,83 (м, 1H), 2,45-2,54 (м, 1H), 2,10-2,30 (м, 2H), 1,86-1,94 (м, 1H), 1,41 (м, J=13,30, 9,00, 9,00, 4,40 Гц, 1H).

ЖХМС FA: m/z = 596 (M+H).

Пример 213. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Хлоризохроман-1-ил]-5-(дифторметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-(дифторметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-361



Стадия 1. 2-[4-Бром-5-(дифторметил)-2-тиенил]-1,3-диоксолан.

К раствору 3-бром-5-(1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбальдегида (3 г, 10 ммоль) в ДХМ (73,0 мл) добавляли диэтиламинотрифторид серы (4,37 мл, 33,1 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя градиентом смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (выход = 2,7 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,07 (с, 1H), 6,72-7,01 (м, 1H), 6,1 (с, 1H), 4,03-4,16 (м, 4H).

ЖХМС (FA): m/z = 287 (M+1).

Стадии 2 и 3. 4-(7-Хлоризохроман-1-ил)-5-(дифторметил)тиофен-2-карбальдегид.

Стадии 2 и 3 выполняли по такому же способу, как в примере 96, стадии 1 и 2, с получением указанного в заголовке соединения.

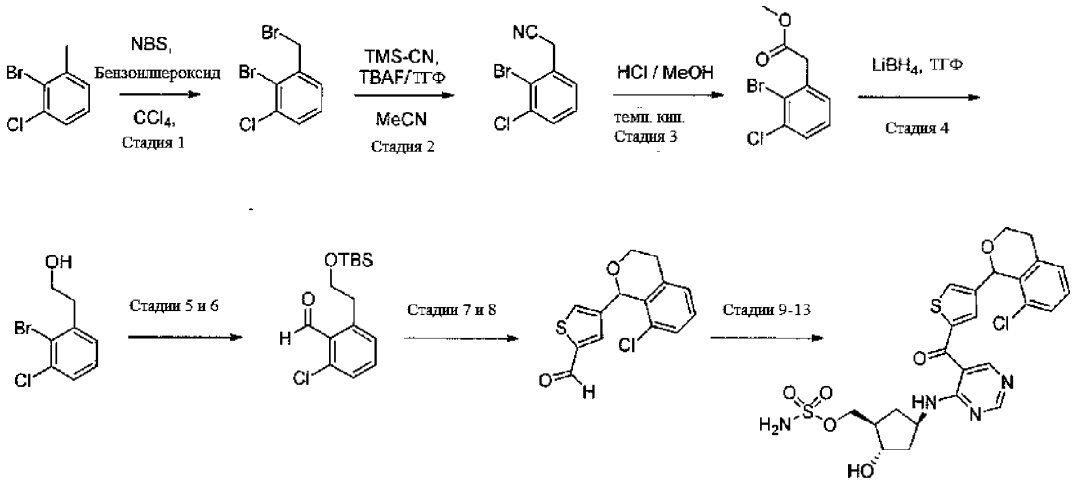
Стадии 4-7. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-(дифторметил)тиофен-2-карбонил]-пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-хлоризохроман-1-ил]-5-(дифторметил)тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 4-7 выполняли по такому же способу, как в примере 131, стадии 7-10, с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси диастереоизомеров 1:1.

^{1}H ЯМР: δ 8,64 (уш.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,27 (уш. т., J=54,59 Гц, 1H), 7,06-7,19 (м, 1H), 6,78 (д, J=8,53 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,73-4,83 (м, 1H), 4,09-4,25 (м, 4H), 3,87-3,99 (м, 1H), 3,05-3,27 (м, 1H), 2,79 (уш. д., J=16,81 Гц, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,39-2,56 (м, 1H), 2,08-2,31 (м, 2H), 1,84-1,97 (м, 1H), 1,34-1,55 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z = 625 (M+1).

Пример 214. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-Хлоризохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-хлоризохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат, Промежуточное соединение-365



Стадия 1. 2-Бром-3-хлорбензил бромид.

В перемешиваемый раствор 2-бром-3-хлортолуола (10,0 г, 48,67 ммоль) в CCl_4 (150 мл) добавляли NBS (9,53 г, 53,53 ммоль) и бензоилпероксид (1,18 г, 4,87 ммоль). Смесь затем дегазировали и продували N_2, нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь упаривали досуха, добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке (чистый петролейный эфир в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 58%) в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 4,63 (с, 2H).

Стадия 2. 2-(2-Бром-3-хлорфенил)ацетонитрил.

В раствор 2-бром-3-хлорбензилбромида (20,0 г, 70,33 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли TMS-CN (11,86 г, 119,56 ммоль) при к.т., затем к смеси по каплям добавляли TBAF (1 М в растворе ТГФ, 120 мл, 120 ммоль) при 0°C, а затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь упаривали in vacuo и полученный остаток очищали на силикагелевой колонке (чистый ПЭ до ПЭ/EtOAc=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (14,3 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,44 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 3,89 (с, 1H).

Стадия 3. Метиловый эфир 2-бром-3-хлорфенилуксусной кислоты.

В суспензию 2-(2-бром-3-хлорфенил)ацетонитрила (14,3 г, 62,04 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 200 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После чего смесь упаривали in vacuo. К полученному остатку добавляли HCl/MeOH (4 М, 200 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительных ~3 ч. Смесь упаривали in vacuo и полученный остаток распределяли между водой (200 мл) и ДХМ (100 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×200 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором хлорида натрия, а затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (15 г) в виде светло-желтой жидкости, которую использовали без дальнейшей очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H) 7,23-7,17 (м, 2H) 3,84 (с, 2H) 3,71 (с, 3H).

Стадия 4. 2-(2-Бром-3-хлор-фенил)этанол.

Раствор метилового эфира 2-бром-3-хлорфенилуксусной кислоты (15 г, 56,92 ммоль) в ТГФ (500 мл) охлаждали до 0°C и добавляли $LiBH_4$ (2М в ТГФ, 80 мл, 160 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, затем кипятили с обратным холодильником в течение ~2 ч. Затем добавляли вторую порцию $LiBH_4$ (2 М в ТГФ, 20 мл, 40 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительного ~1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали на ледяной бане, добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (500 мл) и смесь выливали в воду (1000 мл). Двухфазную смесь разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, и упаривали in vacuo. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (ПЭ/EtOAc=10:1-3:1) с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 67%) в виде светло-желтой жидкости.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,33 (м, 1H), 7,18-7,17 (м, 2H), 3,89-3,86 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 2H).

Стадии 5 и 6. 2-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]оксиэтил]-6-хлорбензальдегид.

Стадии 5 и 6 выполняли по такому же способу, как в примере 13, стадии 4 и 5.

Стадии 7 и 8. 4-(8-Хлоризохроман-1-ил)тиофен-2-карбальдегид.

Стадии 7 и 8 выполняли по такому же способу, как в примере 96, стадии 1 и 2, применяя 2-(4-бромтиофен-2-ил)-1,3-диоксолан в качестве бромирующего реагента на стадии 1.

Стадии 9-13. [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-Хлоризохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-хлоризохроман-1-ил]тиофен-2-карбонил]пиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат.

Стадии 9-13 выполнялись аналогичным образом, как в примере 173, стадии 1-5, применяя условия C на стадии 3, условия B на стадии 4 и условия D на стадии 5.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,21-7,33 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,11-4,26 (м, 3H), 3,75-3,91 (м, 2H), 3,02-3,16 (м, 1H), 2,75-2,83 (м, 1H), 2,48-2,57 (м, 1H), 2,24-2,33 (м, 1H), 2,13-2,22 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H), 1,40-1,50 (м, 1H).

ЖХМС АА): m/z = 565,1 (M+1).

В некоторых вариантах реализации, описанных в предыдущих примерах и таблицах, были получены смеси диастереоизомеров и затем разделены на индивидуальные диастереоизомеры. В случае применения условия препаративной хиральной хроматографии (ВЭЖХ или СФХ), используемые для разделения диастереоизомеров, перечислены в приведенной ниже таблице. В приведенной ниже таблице также приведены подробные условия хиральной хроматографии (ВЭЖХ или СФК), которые были использованы для анализа диастереомерной чистоты полученных соединений, а также срок хранения для каждого из перечисленных соединений.

№ соединения. Диастереомерная **смесь**	**Условия препаративной хиральной хроматографии**	**Аналитические условия хиральной хроматографии**	**Время удерживания (мин): № соединения**
Промежуточное соединение-106	ВЭЖХ: 75/25/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	СФХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x100мм, 20/80 0,3% DEA в EtOH/CO2, 4мл/мин, 10МПа	7,6: **Промежуточное соединение-106a** 9,4: **Промежуточное соединение-106b**
	СФХ: 30% [0,3%	СФХ: колонка	11,1:

Промежуточное соединение-117	FA в MEOH]/70% CO2 на колонке IC (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15Мпа	CHIRALPAK IC 4,6x100мм, 25/75 0,3% FA в MeOH/CO2, 3мл/мин, 10МПа	**Промежуточное соединение-117a 12,5: Промежуточное соединение-117b**
Промежуточное соединение-4	СФХ: 45% [0,3% FA в MEOH]/55% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x100мм, 45/55 0,3% FA в MeOH/CO2, 3мл/мин, 10МПа	**2,9: Промежуточное соединение-4a 4,0: Промежуточное соединение-4b**
Промежуточное соединение-36	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм, 40/60/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**2,4: Промежуточное соединение-36a 4,1: Промежуточное соединение-36b**
Промежуточное соединение-47	ВЭЖХ: 75/10/15/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм, 75/10/15/0,1% гексан /IPA/EtOH/DEA, 1мл/мин	**5,3: Промежуточное соединение-47a 6,4: Промежуточное соединение-47b**
Промежуточное соединение-3	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм,	**2,5: Промежуточное соединение-3a**

	(20x250 мм; 5 микрон) при СП 18 мл/мин	60/40/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**5,2: Промежуточное соединение-3b**
Промежуточное соединение-153	ВЭЖХ: 80/10/10/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм, 80/10/10/0,1% гексан /IPA/EtOH/DEA, 1мл/мин	**6,4: Промежуточное соединение-153a 7,9: Промежуточное соединение-153b**
Промежуточное соединение-15	ВЭЖХ: 10/90/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x50мм, 10/90/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**1,2: Промежуточное соединение-15a 3,2: Промежуточное соединение-15b**
Промежуточное соединение-5	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 18 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x50мм, 60/40/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**2,4: Промежуточное соединение-5a 5,1: Промежуточное соединение-5b**
Промежуточное соединение-9	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x50мм, 70/30/0,1% гексан	**3,8: Промежуточное соединение-9a 7,0: Промежуточное**

	20 мл/мин	/EtOH/DEA, 1мл/мин	**соединение-9b**
Промежуточное соединение-349	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x250мм, 60/40/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**12,7: Промежуточное соединение-349a 22,6: Промежуточное соединение-349b**
Промежуточное соединение-29	СФХ: 35% [0,3% DEA в MEOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x100мм, 35/65 0,3% DEA в EtOH/CO2, 3мл/мин, 10МПа	**4,4: Промежуточное соединение-29a 5,7: Промежуточное соединение-29b**
Промежуточное соединение-135	ВЭЖХ: 80/20/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x250мм, 80/20/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**22,0: Промежуточное соединение-135a 27,8: Промежуточное соединение-135b**
Промежуточное соединение-102	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x250мм, 70/30/0,1% гексан	**16,6: Промежуточное соединение-102a 23,4:**

	20 мл/мин	/EtOH/DEA, 1мл/мин	**Промежуточное соединение-102b**
Промежуточное соединение-2	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x100мм, 35/65 0,3% DEA в EtOH/CO2, 4мл/мин, 10МПа	**2,6: Промежуточное соединение-2a 4,3: Промежуточное соединение-2b**
Промежуточное соединение-1	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на ID (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK ID 4,6x100мм, 30/70 0,3% DEA в EtOH/CO2, 3мл/мин, 10МПа	**6,7: Промежуточное соединение-1a 8,9: Промежуточное соединение-1b**
Промежуточное соединение-18	ВЭЖХ: 30/70/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 12 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x50мм, 40/60/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**2,6: Промежуточное соединение-18a 5,2: Промежуточное соединение-18b**
Промежуточное соединение-10	СФХ: 45% [0,3% DEA в EtOH]/55% CO2 на ID (10X250мм, ; 5 микрон) при СП	СФХ: колонка CHIRALPAK ID 4,6x100мм, 40/60 0,3% DEA в EtOH/CO2,	**5,0: Промежуточное соединение-10a 6,7: Промежуточное**

	10 мл/мин ; BPR = 15МПа	3мл/мин, 10МПа	**соединение-10b**
Промежуточное соединение-25	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x100мм, 40/60 0,3% DEA в EtOH/CO2, 3мл/мин, 10МПа	**4,1: Промежуточное соединение-25a 5,7: Промежуточное соединение-25b**
Промежуточное соединение-22	ВЭЖХ: 10/90/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x50мм, 10/90/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**1,2: Промежуточное соединение-22a 2,9: Промежуточное соединение-22b**
Промежуточное соединение-11	СФХ: 25% [0,3% DEA в EtOH]/75% CO2 на колонке IC (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x100мм, 20/80 0,3% DEA в EtOH/CO2, 4мл/мин, 10МПа	**10,4: Промежуточное соединение-11a 12,9: Промежуточное соединение-11b**
Промежуточное соединение-19	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x250мм, с 60/40/0,1% гексан /EtOH/DEA,	**11,6: Промежуточное соединение-19a 18,8: Промежуточное соединение-19b**

		1мл/мин	
Промежуточное соединение-90	СФХ: 20% [0,3% DEA в EtOH]/80% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK IA 4,6x100мм, 20/80 0,3% DEA в EtOH/CO2, 3мл/мин, 10МПа	**8,9: Промежуточное соединение-90a 10,3: Промежуточное соединение-90b**
Промежуточное соединение-12	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм, 40/60/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**1,8: Промежуточное соединение-12a 4,4: Промежуточное соединение-12b**
Промежуточное соединение-151	ВЭЖХ: 75/25/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм, 75/25/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**4,1: Промежуточное соединение-151a 6,6: Промежуточное соединение-151b**
Промежуточное соединение-8	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x50мм, 40/60/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**1,9: Промежуточное соединение-8a 4,1: Промежуточное соединение-8b**

Промежуточное соединение-6	СФХ: 45% [0,3% DEA в EtOH]/55% CO2 на ID (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: колонка CHIRALPAK ID 4,6x100мм, 30/70 0,3% DEA в EtOH/CO2, 4мл/мин, 10МПа	**3,7: Промежуточное соединение-6a 5,7: Промежуточное соединение-6b**
Промежуточное соединение-7	ВЭЖХ: 80/20/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x250мм, 80/20/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**29,5: Промежуточное соединение-7a 40,0: Промежуточное соединение-7b**
Промежуточное соединение-41	ВЭЖХ: 82/18/0,1 Гексан/EtOH/DEA наIB (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x250мм, 82/18/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**24,3: Промежуточное соединение-41a 28,5: Промежуточное соединение-41b**
Промежуточное соединение-38	ВЭЖХ: 70/10/20/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x250мм, с 60/40/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**10,2: Промежуточное соединение-38a 14,4: Промежуточное соединение-38b**
Промежуточное соединение-32	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/IPA/DEA на колонке IC	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x250мм, с	**25,5: Промежуточное соединение-32a**

	(20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	65/30/5/0,1% гексан /IPA/EtOH/DEA, 1мл/мин	**30,1: Промежуточное соединение-32b**
Промежуточное соединение-335	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 3 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**3,26: Промежуточное соединение-335a 5,05: Промежуточное соединение-335b**
Промежуточное соединение-289	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) at 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**2,0: Промежуточное соединение-289a 3,7: Промежуточное соединение-289b**
Промежуточное соединение-301	ВЭЖХ: 60/5/35/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 20 min	**8,7: Промежуточное соединение-301a 15,7: Промежуточное соединение-301b**

Промежуточное соединение-266	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (30x250 мм; 5 микрон) at 40 мл/мин	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 60 мин	**30,5: Промежуточное соединение-266a 51,3: Промежуточное соединение-266b**
Промежуточное соединение-293	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на IF (10X250мм, 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**2,3: Промежуточное соединение-293a 5,0: Промежуточное соединение-293b**
Промежуточное соединение-276	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (4,6x250 мм; 5 микрон) при 1 мл/мин ; 30 min	**7,6: Промежуточное соединение-276a 9,8: Промежуточное соединение-276b**
Промежуточное соединение-258	СФХ: 25% [0,3% DEA в IPA]/75% CO2 на ID (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 25% [0,3% DEA в IPA]/75% CO2 на ID (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR =	**4,0: Промежуточное соединение-258a 4,8: Промежуточное соединение-**

		10МПа	**258b**
Промежуточное соединение-267	СФХ: 25% [0,3% DEA в EtOH]/75% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 50% [0,3% DEA в EtOH]/50% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 5 мин; BPR = 10МПа	**2,0: Промежуточное соединение-267a 2,9: Промежуточное соединение-267b**
Промежуточное соединение-294	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 3 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,0: Промежуточное соединение-294a 4,8: Промежуточное соединение-294b**
Промежуточное соединение-279	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,2: Промежуточное соединение-279a 5,1: Промежуточное соединение-279b**
Промежуточное соединение-260	ВЭЖХ: 65/5/30/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при	ВЭЖХ: 65/5/30/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IA (4,6x250 мм; 5 микрон) при	**20,3: Промежуточное соединение-260a 29,3: Промежуточное**

	СП 20 мл/мин	СП 1 мл/мин ; 60 мин	**соединение-260b**
Промежуточное соединение-314	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на ID (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на ID (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**2,5: Промежуточное соединение-314a 4,1: Промежуточное соединение-314b**
Промежуточное соединение-314	СФХ: 60% [0,3% DEA в EtOH]/40% CO2 на колонке IC (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 50% [0,3% DEA в EtOH]/50% CO2 на колонке IC (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**2,4: Промежуточное соединение-343a 8,2: Промежуточное соединение-343b**
Промежуточное соединение-281	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 30 мин	**11,6: Промежуточное соединение-281a 19,8: Промежуточное соединение-281b**
Промежуточное соединение-298	ВЭЖХ: 50/50/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (4,6x250 мм; 5	**7,5: Промежуточное соединение-298a**

	микрон) при СП 20 мл/мин	микрон) при СП 1 мл/мин ; 30 min	**10,9: Промежуточное соединение-298b**
Промежуточное соединение-349	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 60 мин	**12,7: Промежуточное соединение-349a 22,6: Промежуточное соединение-349b**
Промежуточное соединение-268	СФХ: 45% [0,3% DEA в IPA]/45% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 3 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,9: Промежуточное соединение-268a 6,2: Промежуточное соединение-268b**
Промежуточное соединение-286	СФХ: 30% [0,3% DEA в MEOH]/70% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в MEOH]/70% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**3,6: Промежуточное соединение-286a 5,5: Промежуточное соединение-286b**
	СФХ: 25% [0,3%	СФХ: 20% [0,3%	**10,1:**

Промежуточное соединение-297	DEA в MEOH]/75% CO2 на IF (10X250мм, 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	DEA в MEOH]/80% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 3 мл/мин ; 20 мин; BPR = 10МПа	**Промежуточное соединение-297a 12,7: Промежуточное соединение-297b**
Промежуточное соединение-339	СФХ: 20% [0,3% DEA в EtOH]/80% CO2 на IB (10X250мм, 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 20% [0,3% DEA в EtOH]/80% CO2 на IB (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**5,2: Промежуточное соединение-339a 5,9: Промежуточное соединение-339b**
Промежуточное соединение-287	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин; 30 мин	**9,1: Промежуточное соединение-287a 14,2: Промежуточное соединение-287b**
Промежуточное соединение-285	ВЭЖХ: 20/80/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 30 мин	**9,8: Промежуточное соединение-285b 20,3: Промежуточное соединение-285a**

Промежуточное соединение-320	ВЭЖХ: 80/10/10/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на IB (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 75/25/0,1 Гексан/EtOH/DEA на IB (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 30 мин	**14,2: Промежуточное соединение-320a 16,0: Промежуточное соединение-320b**
Промежуточное соединение-278	ВЭЖХ: 80/20/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: 10/90/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA (4,6x250 мм; 5 микрон) до при СП 0,75 мл/мин ; 45 мин	**11,1: Промежуточное соединение-278a 15,6: Промежуточное соединение-278b**
Промежуточное соединение-310	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 5 мин; BPR = 10МПа	**2,2: Промежуточное соединение-310a 2,8: Промежуточное соединение-310b**
Промежуточное соединение-305	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП	**3,2: Промежуточное соединение-305a 4,2: Промежуточное**

	10 мл/мин ; BPR = 15МПа	4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**соединение-305b**
Промежуточное соединение-269	СФХ: 35% [0,3% DEA в MEOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в MEOH]/70% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,1: Промежуточное соединение-269a 6,1: Промежуточное соединение-269b**
	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**2,8: Промежуточное соединение-247a 4,2: Промежуточное соединение-247b**
Промежуточное соединение-285	СФХ: 25% [0,3% DEA в EtOH]/75% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,8: Промежуточное соединение-248a 8,2: Промежуточное соединение-248b**
Промежуточное	СФХ: 35% [0,3%	СФХ: 30% [0,3%	**4,2:**

соединение-284	DEA в EtOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	DEA в EtOH]/70% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**Промежуточное соединение-292a 6,0: Промежуточное соединение-292b**
Промежуточное соединение-257	СФХ: 35% [0,3% DEA в MEOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% DEA в MEOH]/60% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 5 мин; BPR = 10МПа	**1,4: Промежуточное соединение-257a 2,0: Промежуточное соединение-257b**
Промежуточное соединение-274	СФХ: 60% [0,3% DEA в MEOH]/40% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 60% [0,3% DEA в MEOH]/40% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 5 мин; BPR = 10МПа	**1,3: Промежуточное соединение-274a 2,0: Промежуточное соединение-274b**
Промежуточное соединение-307	СФХ: 35% [0,3% DEA в MEOH]/65% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5	СФХ: 25% [0,3% DEA в MEOH]/75% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5	**2,3: Промежуточное соединение-307a 3,1:**

	микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	микрон) при СП 4 мл/мин ; 5 мин; BPR = 10МПа	**Промежуточное соединение-307b**
Промежуточное соединение-291	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x50 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 10 мин	**2,3: Промежуточное соединение-291a 4,4: Промежуточное соединение-291b**
Промежуточное соединение-262	ВЭЖХ: 70/5/25/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 60/10/30/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IA (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 40 мин	**13,7: Промежуточное соединение-262a 15,5: Промежуточное соединение-262b**
Промежуточное соединение-253	ВЭЖХ: 60/40/0,1 Гексан/IPA/DEA на колонке IC (30x250 мм; 5 микрон) при СП 40 мл/мин	ВЭЖХ: 60/35/5/0,1 Гексан/IPA/EtOH /DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 60 мин	**31,5: Промежуточное соединение-253a 39,1: Промежуточное соединение-253b**
Промежуточное соединение-	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IA	**3,2: Промежуточное соединение-**

283	(20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	(4,6x50 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 10 мин	**283a 5,6: Промежуточное соединение-283b**
Промежуточное соединение-256	СФХ: 40% [0,3% FA в MEOH]/60% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% FA в MEOH]/60% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 5 мин; BPR = 10МПа	**2,6: Промежуточное соединение-256a 3,5: Промежуточное соединение-256b**
Промежуточное соединение-250	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 25% [0,3% DEA в EtOH]/75% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,4: Промежуточное соединение-250a 5,2: Промежуточное соединение-250b**
Промежуточное соединение-299	ВЭЖХ: 80/20/0,1 Гексан/EtOH/DEA на IB (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на IB (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин ; 50 мин	**9,4: Промежуточное соединение-299a 11,9: Промежуточное соединение-299b**
Промежуточное	ВЭЖХ: 50/50/0,1 Гексан/EtOH/DEA	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA	**16,1: Промежуточное**

соединение-28	на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1,0 мл/мин ; 30 мин	**соединение-28a** **23,0: Промежуточное соединение-28b**
Промежуточное соединение-252	СФХ: 30% [0,3% DEA в MEOH]/70% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	40% [0,3% DEA в MEOH]/60% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**2,3: Промежуточное соединение-252a** **3,9: Промежуточное соединение-252b**
Промежуточное соединение-277	ВЭЖХ: 50/50/0,1 Гексан/IPA/DEA на ID (30x250 мм; 5 микрон) при СП 40 мл/мин	СФХ: 25% [0,3% DEA в EtOH]/75% CO2 на ID (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**7,0: Промежуточное соединение-277a** **9,1: Промежуточное соединение-277b**
Промежуточное соединение-264	СФХ: 50% [0,3% DEA в MEOH]/50% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 50% [0,3% DEA в MEOH]/50% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 3 мл/мин ; 10 мин; BPR = 10МПа	**3,7: Промежуточное соединение-264a** **5,4: Промежуточное соединение-264b**
	СФХ: 35% [0,3%	СФХ: 25% [0,3%	**5,3:**

Промежуточное соединение-282	DEA в EtOH]/65% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	DEA в EtOH]/75% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин; 10 мин; BPR = 10МПа	**Промежуточное соединение-282a** **6,5: Промежуточное соединение-282b**
Промежуточное соединение-254	СФХ: 45% [0,3% DEA в IPA]/55% CO2 на колонке IC (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 40% [0,3% DEA в IPA]/60% CO2 на колонке IC (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин; 10 мин; BPR = 10МПа	**4,8: Промежуточное соединение-254a** **5,9: Промежуточное соединение-254b**
		ВЭЖХ: 75/25/0,1 Гексан/EtOH/DEA на IF (4,6x100 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин; 15 мин	**7,5: Промежуточное соединение-284a** **9,0: Промежуточное соединение-284b**
		СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин; 10	**4,4: Промежуточное соединение-263a** **7,1: Промежуточное соединение-**

		мин; BPR = 10МПа	**263b**
	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (30x250 мм; 5 микрон) при СП 40 мл/мин	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1 мл/мин; 60 мин	**39,5: Промежуточное соединение-271a**
Промежуточное соединение-261	СФХ: 40% [0,3% DEA в EtOH]/60% CO2 на колонке IA (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 35% [0,3% DEA в EtOH]/65% CO2 на колонке IA (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин; 10 мин; BPR = 10Мпа	**4,6: Промежуточное соединение-261a 6,1: Промежуточное соединение-261b**
Промежуточное соединение-30	ВЭЖХ: 100/0,1 EtOH/DEA на колонке IA (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: 100/0,1 EtOH/DEA на колонке IA (4,6x50 мм; 5 микрон) при СП 1,0 мл/мин; 15 мин	**1,4: Промежуточное соединение-30a 4,4: Промежуточное соединение-30b**
Промежуточное соединение-42	ВЭЖХ: 50/50/0,1 Гексан/EtOH/FA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: 50/50/0,1 Гексан/EtOH/FA на колонке IC (4,6x50 мм; 5 микрон) при СП 1,0 мл/мин; 10	**1,5: Промежуточное соединение-42a 3,2: Промежуточное соединение-42b**

		мин	
Промежуточное соединение-283	ВЭЖХ: 20/80/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: 20/80/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) до СП 0,5 мл/мин; 30 мин	**12,2: Промежуточное соединение-272a 21,7: Промежуточное соединение-272b**
Промежуточное соединение-270	ВЭЖХ: 20/80/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 10 мл/мин	ВЭЖХ: 40/60/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (4,6x250 мм; 5 микрон) при СП 1,0 мл/мин; 10 мин	**1,3: Промежуточное соединение-270a 2,4: Промежуточное соединение-270b**
Промежуточное соединение-280	СФХ: 40% [0,3% DEA в MEOH]/60% CO2 на IF (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в MEOH]/70% CO2 на IF (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 4 мл/мин; 10 мин; BPR = 10МПа	**3,1: Промежуточное соединение-280a 4,6: Промежуточное соединение-280b**
Промежуточное соединение-265	ВЭЖХ: 82/18/0,1 Гексан/EtOH/DEA на колонке IC (20x250 мм; 5 микрон) при СП 20 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x250мм, 70/30/0,1% гексан /EtOH/DEA, 1мл/мин	**16,2: Промежуточное соединение-265a 19,7: Промежуточное соединение-265b**
Промежуточное соединение-355	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на ID (10X250мм, ; 5 микрон) при СП 10 мл/мин ; BPR = 15МПа	СФХ: 30% [0,3% DEA в EtOH]/70% CO2 на ID (4,6X100мм; 5 микрон) при СП 3 мл/мин; 10 мин; BPR = 10МПа	**3,1: Промежуточное соединение-355a 4,2: Промежуточное соединение-355b**
I-356	ВЭЖХ: 70/30/0,1 Гексан/ETOH/DEA на колонке IC (20x250 мм:5микрон) При СП 15 мл/мин	ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IC 4,6x250 мм:5 микрон с 60/40/0,1 Гексан/ETOH/DEA, 1 мл/мин.	**24,0: Промежуточное соединение-356a 28,8: Промежуточное соединение-356b**

В таблице ниже приведены данные ^{1}H ЯМР и ЖХ/МС для соединений, полученных в данном документе.

№ соединения.	^{1}H ЯМР	ЖХ/МС
I-27b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,40 – 7,34 (м, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,51 – 4,38 (м, 1H), 4,12 – 4,01 (м, 1H), 4,00 – 3,92 (м, 1H), 3,82 – 3,73 (м, 1H), 3,73 – 3,66 (м, 1H), 2,63 (с, 2H), 2,33 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,21 – 1,08 (м, 1H)	FA: *m/z* = 612,4 (M+H)
I-19a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,51 (ддд, *J* = 8,6, 4,5, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,17 (дд, *J* = 10,0, 8,8 Гц, 1H), 6,32 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,00 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,70 (д.кв., *J* = 16,2, 8,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,89 (м, 2H), 2,38 – 2,24 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,26 (дт, *J* = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 601,5 (M+H)
I-19b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,51 (ддд, *J* = 8,7, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,17 (дд, *J* = 10,0, 8,8 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,70 (д.кв., *J* = 16,3, 8,1 Гц, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м,	FA: *m/z* = 601,5 (M+H)

	2H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,26 (дт, *J* = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	
I-202	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,32 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,09 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,85 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,71 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,50 – 4,39 (м, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,8, 6,1 Гц, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 1H), 3,84 – 3,75 (м, 1H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,18 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 1,53 (с, 6H), 1,15 (дт, *J* = 12,7, 8,8 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 473,1 (M+H)
I-235	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,08 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,91 (м, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,84 – 1,72 (м, 1H), 1,53 (с, 6H), 1,28 (дт, *J* = 12,8, 9,3 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 457,5 (M+H)
I-152	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,37 (т,	FA: *m/z* = 553,4 (M+H)

	J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 1H), 7,16 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,76 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 2H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	
I-19	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,51 (ддд, *J* = 8,7, 4,5, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,17 (дд, *J* = 10,0, 8,8 Гц, 1H), 6,32 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,00 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,62 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,71 (м, 1H), 1,34 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 601,2 (M+H)
I-46	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,65 (м, 2H), 7,51 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,33 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,89 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 4,78 – 4,62 (м, 1H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 4,01 – 3,87 (м, 2H), 2,37 – 2,23 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 2,01 – 1,87	FA: *m/z* = 604,9 (M+H)

	(м, 1H), 1,84 – 1,69 (м, 1H), 1,35 – 1,18 (м, 1H)	
I-53	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,69 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,37 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 2H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,11 (с, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 568,3 (M+H)
I-71	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 – 7,32 (м, 2H), 4,89 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 523,9 (M+H)
I-121	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 7,34 – 7,27 (м, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H),	FA: *m/z* = 559,0 (M+H)

	4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,03 – 3,92 (м, 3H), 3,92 – 3,84 (м, 1H), 2,68 – 2,56 (м, 1H), 2,48 – 2,39 (м, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 2H), 1,88 – 1,72 (м, 2H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)	
I-32	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 4H), 2,71 – 2,61 (м, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 545,5 (M+H)
I-57	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,86 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,10 – 6,99 (м, 3H), 4,90 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,6, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,16 – 2,08 (м, 1H), 2,00 – 1,92 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,26 (дт, *J* =	FA: *m/z* = 487,4 (M+H)

	12,5, 9,2 Гц, 1H)	
I-82	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,80 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 – 7,45 (м, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,37 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,34 – 7,29 (м, 2H), 6,52 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,25 (дт, *J* = 12,5, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 552,9 (M+H)
I-239	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,05 – 8,00 (м, 2H), 7,85 – 7,79 (м, 1H), 7,76 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 4,89 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,98 – 3,91 (м, 2H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,99 – 1,91 (м, 1H), 1,80 – 1,71 (м, 1H), 1,26 (дт, *J* = 12,8, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 523,2 (M+H)
I-200	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,27 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,09 – 8,02 (м, 3H), 7,75 – 7,69 (м, 1H), 7,67 – 7,61 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 4,89 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H),	FA: *m/z* = 539,2 (M+H)

	4,08 (дд, *J* = 9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,98 – 3,91 (м, 2H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,26 (дт, *J* = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	
I-302	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 0,5H), 8,58 (с, 0,5H), 8,55 (с, 0,5H), 8,53 (с, 0,5H), 8,26 – 8,19 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15 – 7,10 (м, 2H), 7,10 – 7,03 (м, 1H), 6,70 – 6,64 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,48 – 4,38 (м, 1H), 4,09 – 4,01 (м, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 1H), 3,79 – 3,73 (м, 1H), 3,70 – 3,65 (м, 1H), 3,22 – 3,12 (м, 1H), 2,99 – 2,88 (м, 2H), 2,75 – 2,65 (м, 1H), 2,31 – 2,11 (м, 2H), 1,18 – 1,05 (м, 1H)	FA: *m/z* = 580,4 (M+H)
I-279	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,15 – 7,10 (м, 2H), 7,10 – 7,02 (м, 1H), 6,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,91 – 4,81 (м, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 1H), 4,10 – 4,03 (м, 1H), 3,97 – 3,88 (м, 2H), 3,21 – 3,11 (м, 2H), 3,00 – 2,87 (м, 2H), 2,75 – 2,65 (м, 1H), 2,35 – 2,20 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 1,31 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 564,5 (M+H)
I-294	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,7	FA: *m/z* = 583,4

	Гц, 1H), 7,45 – 7,34 (м, 3H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 7,10 – 7,03 (м, 1H), 6,63 – 6,56 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,93 – 4,80 (м, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,16 – 4,04 (м, 2H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 3,91 – 3,81 (м, 1H), 3,06 – 2,95 (м, 1H), 2,79 – 2,70 (м, 1H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,80 – 1,68 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	(M+H)
I-267	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,28 – 7,22 (м, 1H), 7,09 – 7,01 (м, 1H), 6,72 – 6,65 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,93 – 4,82 (м, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,12 – 3,99 (м, 2H), 3,98 – 3,91 (м, 2H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 2,99 – 2,87 (м, 1H), 2,82 – 2,73 (м, 1H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 1H), 1,33 – 1,22 (м, 1H)	FA: m/z = 549,1 (M+H)
I-295	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,18 – 7,12 (м, 2H), 7,11 – 7,06 (м, 1H), 6,88 – 6,83 (м, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,96 – 4,80 (м, 1H), 4,73 – 4,67 (м, 1H), 4,51 – 4,40 (м, 1H), 4,09 –	FA: m/z = 546,3 (M+H)

	4,02 (м, 1H), 3,99 – 3,93 (м, 1H), 3,81 – 3,75 (м, 1H), 3,72 – 3,66 (м, 1H), 3,10 – 3,01 (м, 1H), 2,99 – 2,70 (м, 3H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,13 (м, 1H), 1,20 – 1,09 (м, 1H)	
I-267a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,28 – 7,22 (м, 1H), 7,09 – 7,02 (м, 1H), 6,72 – 6,66 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,12 – 3,99 (м, 2H), 3,99 – 3,92 (м, 2H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 2,07 (м, 1H), 2,00 – 1,92 (м, 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,26 (дт, J = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	FA: m/z = 549,5 (M+H)
I-267b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,62 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,28 – 7,22 (м, 1H), 7,09 – 7,02 (м, 1H), 6,72 – 6,66 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,12 – 3,99 (м, 2H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 2,98 – 2,87 (м, 1H), 2,82 – 2,73 (м, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,80 –	FA: m/z = 549,5 (M+H)

	1,71 (м, 1H), 1,28 (дт, J = 12,9, 9,2 Гц, 1H)	
I-294a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 3H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 7,11 – 7,03 (м, 1H), 6,63 – 6,56 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,87 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,16 – 4,04 (м, 2H), 3,98 – 3,91 (м, 2H), 3,90 – 3,81 (м, 1H), 3,07 – 2,94 (м, 1H), 2,80 – 2,70 (м, 1H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,25 (дт, J = 12,6, 9,3 Гц, 1H)	FA: m/z = 583,4 (M+H)
I-294b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,15 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,38 (м, 3H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 7,10 – 7,03 (м, 1H), 6,62 – 6,57 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,87 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 3,90 – 3,82 (м, 1H), 3,06 – 2,95 (м, 1H), 2,80 – 2,70 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,96 – 1,87 (м, 1H), 1,78 – 1,68 (м, 1H), 1,26 (дт, J = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	FA: m/z = 583,4 (M+H)
I-279a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,14 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,16 – 7,11	FA: m/z = 564,4 (M+H)

	(м, 2H), 7,09 – 7,03 (м, 1H), 6,67 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,04 – 4,75 (м, 1H), 4,73 – 4,60 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,88 (м, 2H), 3,22 – 3,13 (м, 1H), 3,00 – 2,87 (м, 2H), 2,75 – 2,65 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,14 – 2,04 (м, 1H), 1,95 – 1,85 (м, 1H), 1,76 – 1,66 (м, 1H), 1,25 (дт, *J* = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	
I-279b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,17 – 7,11 (м, 2H), 7,10 – 7,02 (м, 1H), 6,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,73 – 4,61 (м, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,89 (м, 2H), 3,22 – 3,13 (м, 1H), 3,02 – 2,88 (м, 2H), 2,77 – 2,65 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,14 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,23 (дт, *J* = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 564,4 (M+H)
I-260	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,19 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,51 – 4,40 (м, 1H), 4,36 – 4,23 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,6, 6,1 Гц,	FA: *m/z* = 616,0 (M+H)

	1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,15 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,87 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	
I-260a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,87 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,50 – 4,41 (м, 1H), 4,36 – 4,23 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,97 – 1,88 (м, 1H), 1,79 – 1,69 (м, 1H), 1,26 (дт, J = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	FA: m/z = 616,1 (M+H)
I-260b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,91 – 4,83 (м, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,50 – 4,40 (м, 1H), 4,36 – 4,23 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 9,6, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,19 (м, 1H)	FA: m/z = 616,1 (M+H)
I-314a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,66 (д, J =	FA: m/z = 579,2 (M+H)

	1,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 6,61 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 1H), 4,21 – 4,13 (м, 1H), 4,13 – 4,06 (м, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 3H), 3,21 – 3,12 (м, 1H), 3,02 – 2,93 (м, 1H), 2,37 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,85 – 1,69 (м, 3H), 1,29 (дт, *J* = 13,1, 9,6 Гц, 1H)	
I-314b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 6,61 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 1H), 4,21 – 4,13 (м, 1H), 4,14 – 4,06 (м, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 3H), 3,21 – 3,11 (м, 1H), 3,02 – 2,92 (м, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,86 – 1,69 (м, 3H), 1,29 (дт, *J* = 13,2, 9,4 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 579,2 (M+H)
I-343a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,34 – 7,26 (м, 2H), 7,12 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 1H), 4,23 – 4,15 (м, 1H), 4,13 – 4,06 (м,	FA: *m/z* = 579,2 (M+H)

	1H), 4,02 – 3,92 (м, 3H), 3,21 – 3,11 (м, 1H), 3,05 – 2,94 (м, 1H), 2,39 – 2,27 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 3H), 1,29 (дт, *J* = 12,6, 9,2 Гц, 1H)	
I-343b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,74 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,34 – 7,27 (м, 2H), 7,12 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,66 (м, 1H), 4,23 – 4,15 (м, 1H), 4,13 – 4,06 (м, 1H), 4,02 – 3,92 (м, 3H), 3,20 – 3,10 (м, 1H), 3,05 – 2,95 (м, 1H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 3H), 1,29 (дт, *J* = 12,8, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 579,2 (M+H)
I-348	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 6,29 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,89 – 4,82 (м, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 1H), 4,14 – 4,01 (м, 2H), 3,99 – 3,88 (м, 2H), 3,85 – 3,72 (м, 1H), 3,28 – 3,14 (м, 4H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,59 – 2,54 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,82 (м, 5H), 1,80 – 1,67 (м, 1H), 1,31 – 1,17 (м, 1H)	FA: *m/z* = 615,2 (M+H)

I-33	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,97 (с, 1H), 8,77 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,22 – 7,12 (м, 2H), 7,11 – 7,07 (м, 1H), 7,04 – 6,97 (м, 2H), 6,41 – 6,01 (уш.с, 2H), 4,72 – 4,59 (м, 1H), 4,34 – 4,15 (м, 3H), 3,68 (с, 2H), 2,53 – 2,39 (м, 1H), 2,39 – 2,24 (м, 4H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,33 (м, 1H)	FA: *m/z* = 521,4 (M+H)
I-72	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1H), 8,76 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,24 – 7,15 (м, 2H), 7,15 – 7,11 (м, 1H), 7,08 – 7,02 (м, 2H), 6,30 – 5,96 (уш.с, 2H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,36 – 4,13 (м, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,52 – 2,38 (м, 1H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,39 – 1,27 (м, 2H)	FA: *m/z* = 541,1 (M+H)
I-30	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,01 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,79 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,54 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (м, 1H), 7,30 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 4,81 – 4,71 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 3H), 2,54 – 2,44 (м, 1H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 4H), 1,40 (дт, *J* = 12,9, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 537,4 (M+H)
I-30a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,03 (с,	

	1H), 8,56 (с, 1H), 7,81 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,54 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,42 – 7,37 (м, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H) 2,31 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 4H), 1,42 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-30b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,04 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,54 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,42 – 7,38 (м, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 4,84 – 4,75 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,31 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 4H), 1,42 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-42	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,00 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,73 (т, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,44 (м, 1H), 7,37 – 7,31 (м, 2H), 7,30 – 7,25 (м, 1H), 7,23 (д, *J* = 0,5 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,80 – 4,71 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 3H), 2,53 – 2,43 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,39 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 523,1 (M+H)
I-42a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,04 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,77 (т, *J* = 0,8	

	Гц, 1H), 7,49 – 7,45 (м, 1H), 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,28 (м, 1H), 7,28 – 7,24 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,31 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,11 (м, 1H), 1,90 (ддд, *J* = 13,5, 8,0, 7,1 Гц, 1H), 1,42 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-42b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,04 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,76 (т, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,46 (м, 1H), 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,27 (м, 1H), 7,26 (д, *J* = 0,4 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,90 (ддд, *J* = 13,5, 8,0, 7,1 Гц, 1H), 1,42 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-34	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 8,91 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,29 – 7,26 (м, 1H), 7,16 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,99 – 5,44 (уш.с, 2H), 4,78 – 4,66 (м, 1H), 4,38 – 4,27 (м, 2H), 4,23 (дд, *J* = 10,0, 5,7 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,26 – 2,63 (уш.с, 1H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,41 – 2,25 (м, 4H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,47 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-75	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,05	FA: *m/z* =

	(с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,31 – 7,18 (м, 4H), 7,18 – 7,13 (м, 1H), 4,96 – 4,74 (м, 2H), 4,22 (дд, *J* = 9,8, 6,2 Гц, 1H), 4,16 (дд, *J* = 9,8, 6,6 Гц, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,51 – 2,42 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 1,58 (м, 1H)	539,3 (M+H)
I-64	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,95 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,31 – 7,28 (м, 1H), 7,28 – 7,23 (м, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 3H), 4,86 – 4,64 (м, 2H), 4,12 (дд, *J* = 9,8, 6,2 Гц, 1H), 4,06 (дд, *J* = 9,8, 6,6 Гц, 1H), 4,03 – 3,93 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,35 (дт, *J* = 12,8, 7,6 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24 – 2,11 (м, 1H), 1,54 – 1,42 (м, 1H)	FA: *m/z* = 583,2 (M+H)
I-266b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,30 (м, 3H), 7,26 (д, *J* = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,20 – 4,12 (м, 1H), 4,12 – 4,03 (м, 1H), 4,00 – 3,88 (м, 3H), 3,19 – 3,07 (м, 1H), 2,82 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,16 – 2,02 (м, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,79 – 1,66 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 566,1 (M+H)

I-266a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,31 – 7,19 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,21 – 4,12 (м, 1H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 3,99 – 3,88 (м, 3H), 3,19 – 3,05 (м, 1H), 2,88 – 2,78 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,81 – 1,68 (м, 1H), 1,31 – 1,19 (м, 1H)	FA: m/z = 566,2 (M+H)
I-266	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 1H), 4,21 – 4,12 (м, 1H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 3,99 – 3,88 (м, 3H), 3,18 – 3,07 (м, 1H), 2,88 – 2,78 (м, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 2H), 2,16 – 2,03 (м, 2H), 1,98 – 1,86 (м, 2H), 1,82 – 1,68 (м, 2H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	FA: m/z = 566,2 (M+H)
I-276b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,45 – 7,29 (м, 3H), 5,88 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,75 –	FA: m/z = 600,1 (M+H)

	4,62 (м, 1H), 4,18 – 4,04 (м, 2H), 3,99 – 3,86 (м, 3H), 3,12 – 2,99 (м, 1H), 2,88 – 2,79 (м, 1H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 2,07 (м, 1H), 1,95 – 1,87 (м, 1H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,35 – 1,18 (м, 1H)	
I-276a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,91 – 4,85 (м, 1H), 4,74 – 4,61 (м, 1H), 4,19 – 4,04 (м, 2H), 3,99 – 3,86 (м, 3H), 3,14 – 3,00 (м, 1H), 2,88 – 2,76 (м, 1H), 2,34 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 2,06 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 1H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 1H)	FA: m/z = 600,1 (M+H)
I-276	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,19 – 4,06 (м, 2H), 4,00 – 3,86 (м, 3H), 3,13 – 3,02 (м, 1H), 2,83 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 2H), 2,15 – 2,07 (м, 1H), 1,99 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,73 (м, 1H), 1,33 – 1,22 (м, 1H)	FA: m/z = 600,1 (M+H)
I-258b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с,	FA: m/z =

	1H), 8,54 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,49 – 7,37 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,16 – 4,05 (м, 2H), 4,00 – 3,93 (м, 2H), 3,92 – 3,82 (м, 1H), 3,17 – 3,04 (м, 1H), 2,94 – 2,83 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,36 – 2,25 (м, 2H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 2,02 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	613,2 (M+H)
I-258a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,50 – 7,36 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,16 – 4,06 (м, 2H), 4,01 – 3,84 (м, 3H), 3,18 – 3,05 (м, 1H), 2,94 – 2,84 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 613,2 (M+H)
I-293b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 – 7,72 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,06 – 6,99 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 1H),	FA: *m/z* = 567,2 (M+H)

	4,36 – 4,26 (м, 1H), 4,13 – 4,06 (м, 1H), 4,00 – 3,92 (м, 2H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,16 – 2,08 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 2H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,35 – 1,24 (м, 2H)	
I-293a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,96 (м, 1H), 7,78 – 7,72 (м, 1H), 7,62 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,08 – 6,97 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,89 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,37 – 4,26 (м, 1H), 4,14 – 4,06 (м, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 1H), 1,33 – 1,22 (м, 1H)	FA: m/z = 567,2 (M+H)
I-258	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,22 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,50 – 7,39 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,16 – 4,03 (м, 2H), 4,00 – 3,83 (м, 3H), 3,11 (с, 1H), 2,93 – 2,81 (м, 1H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 2,02 – 1,86 (м, 1H), 1,80 – 1,71 (м, 1H), 1,34 – 1,20 (м, 1H)	FA: m/z = 613,2 (M+H)
I-273	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,27 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,65 (д, J =	FA: m/z = 567,1 (M+H)

	1,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,37 – 7,28 (м, 1H), 6,98 – 6,90 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 1H), 4,13 – 4,07 (м, 1H), 4,05 – 3,93 (м, 3H), 3,88 – 3,77 (м, 1H), 2,98 – 2,87 (м, 1H), 2,84 – 2,73 (м, 1H), 2,38 – 2,27 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H)	
I-293	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,06 – 7,00 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,34 – 4,16 (м, 2H), 4,13 – 4,07 (м, 1H), 4,00 – 3,93 (м, 2H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 2,02 – 1,93 (м, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H)	FA: *m/z* = 567,1 (M+H)
I-290b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 – 8,28 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,38 – 7,31 (м, 1H), 6,89 – 6,81 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,76 – 4,67 (м, 1H), 4,16 – 4,01 (м, 3H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,91 – 3,83 (м, 1H), 3,04 – 2,95 (м, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 1H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,15 – 2,07 (м, 1H),	FA: *m/z* = 601,1 (M+H)

	1,96 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,25 (м, 1H)	
I-290a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (д, J = 2,9 Гц, 2H), 8,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 7,39 – 7,29 (м, 1H), 6,91 – 6,82 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,89 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,15 – 4,06 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,91 – 3,81 (м, 1H), 3,06 – 2,94 (м, 1H), 2,76 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,84 – 1,72 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)	FA: m/z = 601,1 (M+H)
I-24a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,32 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,54 – 4,41 (м, 1H), 4,13 – 3,99 (м, 2H), 4,04 – 3,92 (м, 2H), 3,83 – 3,75 (м, 2H), 3,74 – 3,67 (м, 2H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,24 – 2,12 (м, 1H), 1,89 (с, 3H), 1,22 – 1,10 (м, 1H)	FA: m/z = 634,3 (M+H)
I-24b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,51 – 4,40 (м,	FA: m/z = 634,3 (M+H)

	2H), 4,10 – 4,01 (м, 2H), 4,02 – 3,91 (м, 2H), 3,83 – 3,74 (м, 2H), 3,73 – 3,66 (м, 2H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 1,89 (с, 4H), 1,21 – 1,08 (м, 1H)	
I-7a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (д, *J* = 3,7 Гц, 2H), 8,25 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 – 7,25 (м, 6H), 6,21 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,75 – 4,64 (м, 3H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 4,02 – 3,88 (м, 2H), 2,37 – 2,23 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 2,03 – 1,89 (м, 1H), 1,84 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 583,4 (M+H)
I-7b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (д, *J* = 3,4 Гц, 2H), 8,25 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 7,40 – 7,25 (м, 4H), 6,22 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 5,87 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,72 (с, 3H), 4,13 – 4,02 (м, 1H), 4,01 – 3,87 (м, 2H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,19 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,87 (м, 1H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 583,4 (M+H)
I-7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (д, *J* = 2,1 Гц, 2H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 – 7,43 (м, 2H), 7,41 – 7,37 (м, 1H), 7,34 – 7,31 (м, 1H), 7,30 – 7,26 (м, 1H), 6,20 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,87 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,93 – 4,82 (м, 1H), 4,76 –	FA: *m/z* = 583,4 (M+H)

	4,64 (м, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,15 – 4,02 (м, 1H), 4,02 – 3,88 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,39 – 2,29 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 2,03 – 1,87 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 1H), 1,36 – 1,21 (м, 1H)	
I-13	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 8,25 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,38 – 7,27 (м, 4H), 6,14 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 5,92 – 5,86 (м, 1H), 5,86 – 5,81 (м, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 13,7, 7,4 Гц, 3H), 4,14 – 4,04 (м, 1H), 4,02 – 3,89 (м, 3H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,03 – 1,91 (м, 1H), 1,83 – 1,71 (м, 1H), 1,33 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)
I-44	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,36 – 7,29 (м, 2H), 7,26 (д, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 3H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,03 – 3,90 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 2,07 (м, 1H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,71 (м, 1H), 1,32 – 1,22 (м, 1H)	FA: *m/z* = 567,3 (M+H)
I-35	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (с, 2H),	FA: *m/z* = 553,3 (M+H)

	7,33 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,29 – 7,24 (м, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,79 – 4,64 (м, 3H), 4,10 (дд, *J* = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,89 (м, 4H), 2,35 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 2H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	
I-22a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,46 – 7,41 (м, 3H), 7,37 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,78 – 4,66 (м, 1H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 3,08 – 3,02 (м, 2H), 2,35 – 2,29 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,84 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 618,0 (M+H)
I-22b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,46 – 7,41 (м, 3H), 7,37 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,78 – 4,66 (м, 1H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 3,08 – 3,02 (м, 2H), 2,35 – 2,29 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,84 – 1,72 (м, 1H), 1,32 –	FA: *m/z* = 618,0 (M+H)

	1,21 (м, 1H)	
I-25a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 2H), 7,57 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,34 (м, 3H), 5,16 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,68 (м, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 2,91 – 2,59 (м, 2H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 573,2 (M+H)
I-25b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 2H), 7,57 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,34 (м, 3H), 5,16 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,68 (м, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 2,91 – 2,59 (м, 2H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 573,2 (M+H)
I-22	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,46 – 7,41 (м, 3H), 7,37 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,78 – 4,66 (м, 1H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H),	FA: *m/z* = 618,0 (M+H)

	3,08 – 3,02 (м, 2H), 2,35 – 2,29 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,84 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	
I-25	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,90 – 7,82 (м, 2H), 7,58 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 2,3 Гц, 1H), 4,76 – 4,68 (м, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 1H), 3,99 – 3,93 (м, 2H), 2,36 – 2,26 (м, 2H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,83 – 1,74 (м, 1H), 1,33 – 1,22 (м, 1H)	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-77	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,63 – 8,55 (м, 1H), 7,35 – 7,28 (м, 3H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,06 – 6,99 (м, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,46 – 4,32 (м, 2H), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 4,03 – 3,91 (м, 2H), 3,62 (с, 1H), 2,65 – 2,48 (м, 1H), 2,35 (с, 6H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 2,10 – 1,99 (м, 1H), 1,86 – 1,72 (м, 2H), 1,58 – 1,45 (м, 1H)	FA: *m/z* = 580,3 (M+H)
I-179	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,37 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,39 – 7,34 (м, 1H), 7,33 – 7,29 (м, 1H), 7,28 – 7,23 (м, 1H),	FA: *m/z* = 548,2 (M+H)

	4,73 (дд, *J* = 15,9, 8,0 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,12 – 4,05 (м, 1H), 4,00 – 3,93 (м, 2H), 2,55 (с, 2H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,09 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,81 – 1,73 (м, 1H), 1,33 – 1,23 (м, 1H)	
I-118	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,36 – 7,31 (м, 2H), 7,31 – 7,26 (м, 1H), 7,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 1H), 4,01 – 3,89 (м, 4H), 2,34 – 2,27 (м, 1H), 2,14 – 2,09 (м, 1H), 1,98 – 1,92 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,22 (м, 1H)	FA: *m/z* = 603,0 (M+H)
I-107	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,36 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,30 – 7,26 (м, 1H), 7,25 – 7,21 (м, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,11 – 4,03 (м, 1H), 3,99 (д, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 2,34 – 2,25 (м, 1H), 2,14 – 2,08 (м, 1H), 1,98 – 1,92 (м, 1H), 1,82 – 1,73 (м, 1H), 1,30 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 557,2 (M+H)
I-157	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,67 (с, 1H),	FA: *m/z* = 523,3 (M+H)

	7,44 (с, 2Н), 7,39 – 7,33 (м, 2Н), 7,33 – 7,25 (м, 2Н), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1Н), 4,74 – 4,63 (м, 1Н), 4,13 – 4,05 (м, 1Н), 4,01 – 3,90 (м, 4Н), 2,35 – 2,28 (м, 1Н), 2,15 – 2,09 (м, 1Н), 2,00 – 1,93 (м, 1Н), 1,81 – 1,74 (м, 1Н), 1,30 – 1,23 (м, 1Н)	
I-165	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,27 (д, *J* = 7,5 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,47 – 7,42 (м, 3Н), 7,43 – 7,38 (м, 1Н), 7,35 – 7,25 (м, 2Н), 4,90 (д, *J* = 5,8 Гц, 1Н), 4,76 – 4,65 (м, 1Н), 4,14 – 4,05 (м, 3Н), 3,99 – 3,89 (м, 2Н), 2,35 – 2,25 (м, 1Н), 2,15 – 2,08 (м, 1Н), 1,99 – 1,93 (м, 1Н), 1,81 – 1,71 (м, 1Н), 1,31 – 1,22 (м, 1Н)	FA: *m/z* = 523,3 (М+Н)
I-97	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,27 (д, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,44 (с, 2Н), 7,32 (дд, *J* = 15,1, 7,0 Гц, 1Н), 7,16 – 7,10 (м, 2Н), 7,05 – 6,98 (м, 1Н), 4,93 – 4,86 (м, 1Н), 4,75 – 4,65 (м, 1Н), 4,12 – 4,06 (м, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 3,99 – 3,92 (м, 2Н), 2,36 – 2,28 (м, 1Н), 2,16 – 2,11 (м, 1Н), 1,98 – 1,92 (м, 1Н), 1,80 – 1,71 (м, 1Н), 1,32 – 1,21 (м, 1Н)	FA: *m/z* = 507,7 (М+Н)
I-88	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,26 (д, *J* = 7,4 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,65 (д, *J* =	FA: *m/z* = 489,4 (М+Н)

	1,3 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,34 – 7,24 (м, 4H), 7,23 – 7,17 (м, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,66 (м, 1H), 4,12 – 4,06 (м, 1H), 4,01 – 3,91 (м, 4H), 2,34 – 2,28 (м, 1H), 2,14 – 2,08 (м, 1H), 1,98 – 1,92 (м, 1H), 1,81 – 1,74 (м, 1H), 1,31 – 1,24 (м, 1H)	
I-205	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,44 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,32 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,13 – 7,09 (м, 1H), 5,58 – 5,49 (м, 1H), 4,85 – 4,68 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,15 – 4,06 (м, 1H), 4,05 – 3,99 (м, 1H), 3,97 – 3,85 (м, 1H), 2,34 – 2,29 (м, 1H), 2,21 – 2,12 (м, 1H), 1,54 – 1,44 (м, 1H)	FA: *m/z* = 541,2 (M+H)
I-93	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,43 – 7,33 (м, 4H), 7,29 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,91 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,67 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,13 – 4,06 (м, 1H), 3,99 – 3,93 (м, 2H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,14 – 2,10 (м, 1H), 2,00 – 1,93 (м, 1H), 1,80 – 1,73 (м, 1H), 1,30 – 1,24 (м, 1H)	FA: *m/z* = 507,3 (M+H)
I-127	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с,	FA: *m/z* =

	1H), 8,92 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,33 – 7,28 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,26 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,73 (м, 1H), 4,45 – 4,32 (м, 2H), 4,32 – 4,24 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,63 – 2,50 (м, 1H), 2,40 – 2,34 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 2H)	473,5 (M+H)
I-323	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 – 8,16 (м, 1H), 7,60 – 7,55 (м, 1H), 7,44 (с, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,91 – 4,87 (м, 1H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,22 – 4,14 (м, 1H), 4,11 – 4,05 (м, 1H), 3,98 – 3,83 (м, 3H), 3,07 – 2,96 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 1,99 – 1,87 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,20 (м, 1H)	АА: *m/z* = 600,1 (M+H)
I-316	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 1,8 Гц, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,89 – 3,80 (м, 1H), 3,08 – 2,95 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,33 – 2,24 (м, 1H), 2,15 – 2,06 (м, 1H), 1,97 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H)	АА: *m/z* = 580,1 (M+H)

I-298	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,23 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,15 – 4,04 (м, 2H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 3,89 – 3,78 (м, 1H), 2,90 – 2,78 (м, 1H), 2,70 – 2,60 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	АА: m/z = 569,2 (М+Н)
I-298a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,74 – 5,70 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,14 – 4,05 (м, 2H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 2,90 – 2,79 (м, 1H), 2,70 – 2,60 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	АА: m/z = 569,1 (М+Н)
I-298b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 – 7,25 (м, 3H), 6,23 (с, 1H), 5,74 – 5,70 (м, 1H), 4,89 (уш.с, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 2H), 3,97 – 3,91 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 2,90 – 2,79 (м,	АА: m/z = 569,1 (М+Н)

	1H), 2,69 – 2,60 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	
I-281	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 – 8,62 (м, 2H), 8,25 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 7,12 – 7,05 (м, 1H), 6,88 – 6,82 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 3,72 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H), 1,09 – 0,87 (м, 4H)	АА: m/z = 557,2 (М+Н)
I-281a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 – 8,60 (м, 2H), 8,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 7,13 – 7,05 (м, 1H), 6,89 – 6,81 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 4,91 – 4,84 (м, 1H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,09 (дд, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,72 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,64 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H),	АА: m/z = 557,2 (М+Н)

	1,09 – 0,87 (м, 4H)	
I-281b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 – 8,60 (м, 2H), 8,24 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,84 (м, 1H), 7,59 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 7,12 – 7,05 (м, 1H), 6,89 – 6,81 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,09 (дд, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,72 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,64 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,22 (м, 2H), 1,08 – 0,88 (м, 4H)	AA: m/z = 557,2 (M+H)
I-249a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 2H), 8,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,85 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,49 – 4,39 (м, 1H), 4,09 – 4,02 (м, 1H), 3,99 – 3,92 (м, 1H), 3,80 – 3,73 (м, 1H), 3,71 – 3,64 (м, 1H), 3,21 – 3,02 (м, 2H), 2,98 – 2,83 (м, 2H), 2,73 – 2,64 (м, 1H), 2,31 – 2,11 (м, 2H), 1,20 – 1,09 (м, 1H)	FA: m/z = 614,1 (M+H)
I-249b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 – 8,57 (м, 2H), 8,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 3H), 7,26 – 7,16 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,87 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J	FA: m/z = 614,1 (M+H)

	= 4,8 Гц, 1H), 4,48 – 4,38 (м, 1H), 4,04 (дд, *J* = 9,8, 6,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, *J* = 9,7, 6,5 Гц, 1H), 3,81 – 3,73 (м, 1H), 3,72 – 3,65 (м, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 1H), 3,03 – 2,84 (м, 2H), 2,77 – 2,67 (м, 1H), 2,29 – 2,11 (м, 2H), 1,17 – 1,06 (м, 1H)	
I-338	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 – 8,68 (м, 2H), 8,62 (м, 1H), 8,43 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 7,58 – 7,48 (м, 3H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,14 – 5,06 (м, 1H), 4,84 – 4,71 (м, 1H), 4,17 – 4,05 (м, 3H), 3,94 – 3,88 (м, 1H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 1H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 2,13 – 2,03 (м, 2H), 1,56 – 1,45 (м, 1H), 1,04 – 0,92 (м, 6H)	AA: *m/z* = 678,2 (M+H)
I-330	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,45(уш.с, 1H), 7,90 (уш. с., 3H), 7,43 (с, 1H), 7,30 – 7,20 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 1H), 4,19 – 4,05 (м, 2H), 4,06 – 3,88 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,10 – 2,95 (м, 1H), 2,81 – 2,71 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,13 – 2,01 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,82 – 1,68 (м, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H)	AA: *m/z* = 636,2 (M+H)
I-209	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,62 (с,	FA: *m/z* =

	1H), 8,56 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,92 (м, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,28 (м, 5H), 4,88 (с, 1H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 3,09 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,82 – 2,74 (м, 1H), 2,62 – 2,53 (м, 1H), 2,33 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 1,90 (м, 4H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	595,1 (M+H)
I-175	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,74 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,46 – 7,23 (м, 5H), 7,23 – 7,17 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,11 – 4,05 (м, 1H), 3,99 – 3,92 (м, 2H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,73 (м, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H)	АА: *m/z* = 575,0 (M+H)
I-94	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (с, 2H), 8,23 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,85 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 2H), 7,41 (с, 2H), 4,92 – 4,84 (м, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,11 – 4,05 (м, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)); ЖХМС: (АА) М+1 591,1/593,1.	АА: *m/z* = 591,1 (M+H)

I-96	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 – 8,59 (м, 2H), 8,19 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,37 – 7,15 (м, 5H), 4,77 – 4,63 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 5,9 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 4H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,83 – 1,67 (м, 1H), 1,27 (дт, *J* = 12,9, 9,3 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 523,0 (M+H)
I-162	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,42 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,35 – 7,17 (м, 5H), 4,92 – 4,61 (м, 2H), 4,10 (дд, *J* = 9,8, 5,9 Гц, 1H), 4,05 – 3,85 (м, 4H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,25 – 2,10 (м, 1H), 1,59 – 1,40 (м, 1H)	FA: *m/z* = 541,0 (M+H)
I-140	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 5,46 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,80 – 4,63 (м, 1H), 4,10 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J* = 9,4, 7,1 Гц, 2H), 2,41 – 2,27 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,87 (с, 2H), 1,84 – 1,72 (м, 1H), 1,64 – 1,43 (м, 4H), 1,29 (дт, *J* = 12,6, 9,3 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 493,4 (M+H)
I-199	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (с, 1H),	FA: *m/z* = 495,4 (M+H)

	7,46 (с, 2Н), 4,78 – 4,61 (м, 1Н), 4,10 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1Н), 3,97 (м, 2Н), 2,38 – 2,26 (м, 1Н), 2,18 – 2,04 (м, 1Н), 2,03 – 1,91 (м, 1Н), 1,84 – 1,72 (м, 1Н), 1,71 – 1,47 (м, 6Н), 1,35 – 1,06 (м, 5Н), 0,99 – 0,82 (м, 2Н)	
I-76	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,54 – 7,37 (м, 4Н), 7,34 – 7,20 (м, 2Н), 4,89 (с, 1Н), 4,74 (с, 1Н), 4,52 – 4,41 (м, 1Н), 4,11 – 3,90 (м, 4Н), 3,80 (с, 1Н), 3,71 (с, 1Н), 1,45 – 1,23 (м, 2Н), 1,22 – 1,06 (м, 1Н)	FA: *m/z* = 619,2 (М+Н)
I-112	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,56 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,32 – 7,24 (м, 2Н), 7,15 – 7,07 (м, 2Н), 4,73 – 4,61 (м, 1Н), 4,13 – 3,97 (м, 3Н), 3,90 (с, 2Н), 2,43 – 2,31 (м, 1Н), 2,21 – 2,09 (м, 1Н), 2,09 – 1,96 (м, 1Н), 1,82 – 1,72 (м, 1Н), 1,46 – 1,36 (м, 1Н)	FA: *m/z* = 604,0 (М+Н)
I-26	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,70 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,35 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,83 (д, *J* = 1,2 Гц, 1Н), 7,72 (д, *J* = 1,3 Гц, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,45 (с, 2Н), 7,40 (дт, *J* = 7,4, 1,7 Гц, 1Н), 7,33 – 7,22 (м, 2Н), 4,87 (д, *J* = 5,9 Гц, 1Н), 4,72 (д, *J* = 4,8 Гц, 1Н), 4,51 – 4,39 (м, 1Н),	FA: *m/z* = 585,3 (М+Н)

	4,06 (дд, *J* = 9,7, 6,2 Гц, 1H), 4,03 – 3,91 (м, 3H), 3,82 – 3,73 (м, 1H), 3,74 – 3,65 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 1,21 – 1,06 (м, 1H)	
I-135b	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,25 – 7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,06 – 7,01 (м, 1H), 4,85 – 4,69 (м, 1H), 4,43 – 4,30 (м, 2H), 4,30 – 4,22 (м, 1H), 4,18 – 4,08 (м, 1H), 2,61 – 2,48 (м, 1H), 2,41 – 2,28 (м, 4H), 2,16 – 1,95 (м, 2H), 1,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,53 – 1,43 (м, 1H)	FA: *m/z* = 551,4 (M+H)
I-135a	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,24 – 7,14 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,02 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,82 – 4,66 (м, 1H), 4,42 – 4,27 (м, 2H), 4,23 (дд, *J* = 10,0, 5,8 Гц, 1H), 4,12 (кв., *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,58 – 2,42 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,20 – 2,07 (м, 1H), 2,04 – 1,95 (м, 2H), 1,59 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,49 – 1,37 (м, 1H)	FA: *m/z* = 551,4 (M+H)
I-230	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,46 (с,	FA: *m/z* = 429,4 (M+H)

	2H), 5,29 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,91 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,81 – 4,63 (м, 1H), 4,50 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,18 – 4,04 (м, 1H), 4,03 – 3,90 (м, 2H), 2,39 – 2,26 (м, 1H), 2,20 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,85 – 1,73 (м, 1H), 1,38 – 1,20 (м, 1H)	
I-12a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,29 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,40 – 7,16 (м, 3H), 4,76 – 4,61 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,02 – 3,88 (м, 2H), 2,39 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,79 – 1,65 (м, 4H), 1,31 – 1,17 (м, 1H)	FA: *m/z* = 552,4 (M+H)
I-12b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,63 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,39 – 7,15 (м, 3H), 4,78 – 4,61 (м, 1H), 4,17 – 4,02 (м, 1H), 4,02 – 3,85 (м, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 2,16 – 2,08 (м, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 1H), 1,81 – 1,66 (м, 4H), 1,35 – 1,17 (м, 1H)	FA: *m/z* = 552,4 (M+H)
I-217	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,27 – 4,10 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 2,59 – 2,47 (м, 1H), 2,35 –	FA: *m/z* = 443,5 (M+H)

	2,24 (м, 1H), 2,24 – 2,13 (м, 1H), 2,01 – 1,86 (м, 1H), 1,53 – 1,37 (м, 1H)	
I-15a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,37 – 7,26 (м, 3H), 5,14 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,79 – 4,61 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 9,6, 7,0 Гц, 2H), 2,74 – 2,58 (м, 2H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,86 – 1,71 (м, 1H), 1,34 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 572,4 (M+H)
I-15b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,39 – 7,21 (м, 3H), 5,14 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 4,79 – 4,63 (м, 1H), 4,10 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,03 – 3,88 (м, 2H), 2,39 – 2,26 (м, 1H), 2,18 – 2,03 (м, 1H), 2,02 – 1,87 (м, 1H), 1,84 – 1,68 (м, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H)	FA: *m/z* = 572,4 (M+H)
I-6a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,36 – 7,20 (м, 3H), 5,13 (с, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,61 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,88 (м,	FA: *m/z* = 552,2 (M+H)

	2H), 2,45 (с, 3H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 2,03 – 1,85 (м, 1H), 1,84 – 1,71 (м, 1H), 1,34 – 1,18 (м, 1H)	
I-6b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,36 – 7,21 (м, 3H), 5,13 (с, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,80 – 4,60 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,6, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,87 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,34 – 1,17 (м, 1H)	FA: *m/z* = 552,2 (M+H)
I-251a	(400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,34 (дд, *J* = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,61 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,87 (м, 2H), 3,20 – 3,14 (м, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,99 – 2,81 (м, 2H), 2,76 – 2,62 (м, 1H), 2,39 – 2,23 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,80 – 1,68 (м, 1H), 1,35 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 644,5 (M+H)
I-251b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,35 (дд, *J* =	FA: *m/z* = 644,5 (M+H)

	8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 2H), 3,25 – 3,11 (м, 1H), 3,00 – 2,81 (м, 3H), 2,75 – 2,63 (м, 1H), 2,36 – 2,21 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	
I-259a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,61 (с, 2H), 8,26 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,38 (м, 3H), 7,33 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,70 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,51 – 4,39 (м, 1H), 4,14 – 4,02 (м, 1H), 4,02 – 3,91 (м, 1H), 3,84 – 3,74 (м, 1H), 3,74 – 3,63 (м, 1H), 3,25 – 3,03 (м, 2H), 3,01 – 2,79 (м, 2H), 2,67 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,35 – 2,11 (м, 2H), 1,22 – 1,05 (м, 1H)	FA: *m/z* = 660,4 (M+H)
I-259b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 3H), 7,34 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,90 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,72 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,49 – 4,36 (м, 1H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 1H), 3,84 – 3,72 (м, 1H), 3,72 – 3,64 (м,	FA: *m/z* = 660,3 (M+H)

	1H), 3,25 – 3,12 (м, 1H), 2,99 – 2,80 (м, 3H), 2,69 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 2,31 – 2,11 (м, 2H), 1,16 – 1,06 (м, 1H)	
I-8a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,37 – 7,28 (м, 2H), 7,28 – 7,21 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,73 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,51 – 4,39 (м, 1H), 4,05 (дд, *J* = 9,7, 6,2 Гц, 1H), 4,00 – 3,92 (м, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 2,88 – 2,63 (м, 2H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,13 (м, 1H), 1,74 (с, 3H), 1,20 – 1,08 (м, 1H)	FA: *m/z* = 568,4 (M+H)
I-8b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,36 – 7,21 (м, 3H), 4,90 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,51 – 4,40 (м, 1H), 4,06 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,69 (т, *J* = 4,7 Гц, 1H), 2,67 (с, 2H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 1,74 (с, 3H), 1,23 – 1,09 (м, 1H)	FA: *m/z* = 568,4 (M+H)
I-197	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,44 (с, 2H),	FA: *m/z* = 453,5 (M+H)

	7,21 (с, 1H), 5,58 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 5,05 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,71 (кв., *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,11 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J* = 9,7, 7,0 Гц, 2H), 2,40 – 2,24 (м, 1H), 2,19 – 2,04 (м, 1H), 2,03 – 1,89 (м, 1H), 1,84 – 1,70 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,33 – 1,23 (м, 1H)	
I-139	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,41 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,34 – 7,17 (м, 10H), 6,39 (с, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,73 – 4,61 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,95 (дд, *J* = 9,8, 7,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,78 – 1,68 (м, 1H), 1,29 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 563,3 (M+H)
I-234	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,92 – 8,88 (м, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,93 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,13 (с, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,34 – 1,25 (м, 1H)	FA: *m/z* = 425,4 (M+H)
I-223	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,90 (с,	FA: *m/z* =

	1H), 8,65 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,11 – 8,08 (м, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,11 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, *J* = 9,7, 7,0 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,39 – 2,30 (м, 1H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 2,03 – 1,93 (м, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 1H), 1,34 – 1,23 (м, 1H)	427,5 (M+H)
I-18	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,76 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 2,2 Гц, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,11 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,22 (м, 1H). ЖХМС: (FA) M+1 617,3	FA: *m/z* = 617,3 (M+H)
I-18a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 1H), 2,69 (с,	FA: *m/z* = 617,4 (M+H)

	1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,22 (м, 1H)	
I-18b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,22 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,34 – 1,21 (м, 1H)	FA: m/z = 617,4 (M+H)
I-10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (каж. д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,32 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 7,86 (каж. д, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 1H), 7,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,86 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 4,71 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 4,03 – 3,93 (м, 1H), 3,84 – 3,75 (м, 1H), 3,75 – 3,65 (м, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,36 – 2,12 (м, 2H), 1,21 – 1,11 (м, 1H)	FA: m/z = 633,3 (M+H)
I-10a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,32 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,76 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44	FA: m/z = 632,9 (M+H)

	(с, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,70 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,52 – 4,41 (м, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J* = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,84 – 3,75 (м, 1H), 3,70 (кв., *J* = 4,6 Гц, 1H), 2,70 (с, 2H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 1,21 – 1,10 (м, 1H)	
I-10b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,47 (п, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,7, 6,2 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 9,8, 6,7 Гц, 1H), 3,83 – 3,74 (м, 1H), 3,71 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 2,36 – 2,12 (м, 2H), 1,20 – 1,07 (м, 1H)	FA: *m/z* = 632,9 (M+H)
I-280	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,22 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,92 (дд, *J* = 7,6, 5,5 Гц, 2H), 6,79 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,37 (кв., *J* = 6,1 Гц, 2H), 4,89 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 2H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,11 (с, 1H), 1,94 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 1,77	FA: *m/z* = 547,2 (M+H)

	(дд, *J* = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	
I-280a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 1H), 2,69 (с, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,32 – 1,22 (м, 1H)	FA: *m/z* = 547,2 (M+H)
I-280b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,34 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 547,1 (M+H)
I-272a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,20 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,17 – 7,09 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,91 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,61 (м, 1H), 4,14 –	FA: *m/z* = 529,2 (M+H)

	4,02 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,90 – 3,76 (м, 1H), 3,09 – 2,96 (м, 1H), 2,81 – 2,74 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,30 – 1,19 (м, 1H)	
I-272b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,80 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,21 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,80 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,90 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,73 – 4,61 (м, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 2H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,90 – 3,80 (м, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,15 – 2,07 (м, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,79 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	FA: m/z = 529,2 (M+H)
I-270	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 – 8,36 (м, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,89 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,13 – 4,06 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,87 – 3,79 (м, 1H), 3,05 – 2,94 (м, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,38 – 2,26 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,00 – 1,91 (м, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,36 – 1,20 (м,	FA: m/z = 563,2 (M+H)

	1H)	
I-270a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,32 – 7,18 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 1H), 4,15 – 4,02 (м, 2H), 4,02 – 3,88 (м, 2H), 3,87 – 3,75 (м, 1H), 3,06 – 2,91 (м, 1H), 2,76 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,09 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,02 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,68 (м, 1H), 1,32 – 1,18 (м, 1H)	FA: m/z = 563,2 (M+H)
I-270b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,89 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 2H), 4,00 – 3,92 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,05 – 2,94 (м, 1H), 2,81 – 2,73 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,37 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	FA: m/z = 563,1 (M+H)
I-257	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,91 – 4,85 (м, 1H), 4,75 – 4,63	FA: m/z = 579,2 (M+H)

	(м, 1H), 4,16 – 4,05 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,88 – 3,78 (м, 1H), 3,09 – 2,97 (м, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 1H)	
I-257b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,16 – 4,06 (м, 2H), 4,00 – 3,92 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,08 – 2,97 (м, 1H), 2,81 – 2,73 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,22 (м, 1H)	FA: m/z = 579,2 (M+H)
I-261b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,89 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,13 – 4,01 (м, 2H), 4,01 – 3,91 (м, 2H), 3,87 – 3,78 (м, 1H), 3,01 – 2,91 (м, 1H), 2,83 – 2,74 (м, 1H), 2,37 – 2,28 (м, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 1H), 1,99 – 1,91 (м, 1H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,23 (м,	FA: m/z = 565,1 (M+H)

	1H)	
I-259	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 – 8,58 (м, 2H), 8,30 – 8,22 (м, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,93 – 4,82 (м, 1H), 4,75 – 4,67 (м, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 1H), 4,09 – 4,00 (м, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 1H), 3,81 – 3,73 (м, 1H), 3,71 – 3,65 (м, 1H), 3,27 – 3,14 (м, 1H), 3,06 – 2,96 (м, 1H), 2,96 – 2,83 (м, 1H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,29 – 2,10 (м, 2H), 1,19 – 1,07 (м, 1H)	FA: m/z = 658,1 (M+H)
I-251	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 7,4, 5,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 3H), 7,37 – 7,31 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,92 – 4,86 (м, 1H), 4,73 – 4,61 (м, 1H), 4,11 – 4,03 (м, 1H), 3,99 – 3,88 (м, 2H), 3,17 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,02 – 2,82 (м, 2H), 2,69 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,99 – 1,85 (м, 1H), 1,80 – 1,67 (м, 1H), 1,31 – 1,19 (м, 1H)	FA: m/z = 642,1 (M+H)
I-333	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,85 – 4,76 (м,	FA: m/z = 535,1 (M+H)

	1H), 4,28 – 4,10 (м, 6H), 4,11 – 4,01 (м, 1H), 2,51 (дт, *J* = 13,7, 7,6 Гц, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,16 (ддд, *J* = 12,4, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,43 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-332	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,82 – 4,76 (м, 1H), 4,34 – 4,05 (м, 7H), 2,51 (дт, *J* = 13,8, 7,7 Гц, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,19 – 2,11 (м, 1H), 1,91 (дт, *J* = 14,0, 7,6 Гц, 1H), 1,50 – 1,38 (м, 1H)	FA: *m/z* = 535,2 (M+H)
I-299	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,96 (с, 0,5H), 8,95 (с, 0,5H), 8,58 (с, 1H), 7,26 – 7,15 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 3H), 3,28 – 3,22 (м, 1H), 3,16 – 2,94 (м, 2H), 2,91 – 2,78 (м, 1H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,49 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 582,1 (M+H)
I-299a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,95 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,26 – 7,14 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,82 – 4,74 (м, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 3H), 3,28 – 3,21 (м, 1H), 3,12 – 2,91 (м, 2H), 2,89 – 2,76 (м, 1H), 2,50	FA: *m/z* = 582,1 (M+H)

	(дт, J = 13,9, 7,6 Гц, 1H), 2,32 – 2,19 (м, 1H), 2,14 (ддд, J = 12,4, 7,4, 4,4 Гц, 1H), 1,89 (дт, J = 13,7, 7,6 Гц, 1H), 1,42 (дт, J = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-299b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,96 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,25 – 7,15 (м, 3H), 6,83 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 3H), 3,28 – 3,21 (м, 1H), 3,13 – 2,93 (м, 2H), 2,83 (дт, J = 16,2, 4,4 Гц, 1H), 2,49 (дт, J = 13,4, 7,6 Гц, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,4, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,42 (дт, J = 13,1, 9,1 Гц, 1H)	FA: m/z = 582,1 (M+H)
I-271a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,20 – 7,16 (м, 2H), 7,15 – 7,09 (м, 1H), 6,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,26 – 4,12 (м, 3H), 4,08 (дд, J = 20,5, 5,1 Гц, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 1H), 3,17 – 3,04 (м, 2H), 2,88 – 2,76 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,44 (дт, J = 15,0, 7,1 Гц, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 1,65 – 1,50 (м, 1H)	FA: m/z = 563,1 (M+H)
I-256	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22 – 7,16 (м, 2H), 7,12 (дт, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,7	FA: m/z = 545,5 (M+H)

	Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,81 – 4,71 (м, 1H), 4,26 – 4,10 (м, 4H), 4,01 – 3,88 (м, 1H), 3,17 – 3,04 (м, 1H), 2,87 – 2,75 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,53 – 2,42 (м, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,12 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 1,95 – 1,81 (м, 1H), 1,48 – 1,34 (м, 1H)	
I-256a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,20 – 7,16 (м, 2H), 7,15 – 7,08 (м, 1H), 6,76 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 4H), 4,01 – 3,88 (м, 1H), 3,10 (ддд, *J* = 15,9, 9,8, 5,5 Гц, 1H), 2,88 – 2,75 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,48 (дт, *J* = 14,5, 7,8 Гц, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,13 (ддд, *J* = 12,3, 7,3, 4,1 Гц, 1H), 1,88 (дт, *J* = 13,6, 7,6 Гц, 1H), 1,39 (дт, *J* = 13,1, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 545,2 (M+H)
I-256b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22 – 7,15 (м, 2H), 7,16 – 7,07 (м, 1H), 6,76 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 4H), 4,01 – 3,89 (м, 1H), 3,16 – 3,03 (м, 1H), 2,87 – 2,76 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,52 – 2,43 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,13 (ддд, *J* = 12,7, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,88 (дт, *J* = 13,6, 7,2 Гц, 1H), 1,40 (дт, *J* =	FA: *m/z* = 545,2 (M+H)

	13,1, 9,1 Гц, 1H)	
I-250	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 0,5H), 8,60 (с, 0,5H), 8,53 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 – 7,15 (м, 2H), 7,16 – 7,07 (м, 1H), 6,76 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,59 – 4,49 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 4,00 – 3,87 (м, 3H), 3,16 – 3,04 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,52 – 2,43 (м, 1H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 1,40 – 1,29 (м, 1H)	FA: *m/z* = 561,5 (M+H)
I-250a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,22 – 7,16 (м, 2H), 7,17 – 7,08 (м, 1H), 6,77 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 4,00 – 3,86 (м, 3H), 3,12 – 3,04 (м, 1H), 2,88 – 2,76 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,47 (дт, *J* = 13,0, 8,4 Гц, 1H), 2,42 – 2,28 (м, 1H), 1,34 (дт, *J* = 13,2, 8,7 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 561,2 (M+H)
I-250b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22 – 7,15 (м, 2H), 7,16 – 7,07 (м, 1H), 6,76 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,24 – 4,10 (м, 4H), 4,01 – 3,89 (м, 1H), 3,16 – 3,03 (м, 1H), 2,87 – 2,76 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,52 – 2,43 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,13 (ддд, *J* = 12,7, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,88 (дт,	FA: *m/z* = 561,2 (M+H)

	J = 13,6, 7,2 Гц, 1H), 1,40 (дт, J = 13,1, 9,1 Гц, 1H)	
I-319	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,16 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,82 – 4,76 (м, 1H), 4,28 – 4,12 (м, 3H), 3,46 – 3,35 (м, 1H), 3,26 – 3,18 (м, 1H), 3,05 – 2,92 (м, 1H), 2,59 – 2,45 (м, 1H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 2,08 – 1,86 (м, 2H), 1,75 – 1,57 (м, 1H), 1,53 – 1,38 (м, 1H)	FA: m/z = 578,4 (M+H)
I-283	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 7,17 – 7,07 (м, 1H), 6,89 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,26 – 4,11 (м, 3H), 3,26 – 3,16 (м, 1H), 3,15 – 2,90 (м, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,22 – 2,09 (м, 1H), 1,95 – 1,85 (м, 1H), 1,49 – 1,36 (м, 1H)	FA: m/z = 530,4 (M+H)
I-283a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,21 – 7,13 (м, 2H), 7,14 – 7,05 (м, 1H), 6,87 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,82 – 4,74 (м, 1H), 4,25 – 4,10 (м, 3H), 3,23 – 3,13 (м, 1H), 3,10 – 2,81 (м, 3H),	FA: m/z = 530,6 (M+H)

	2,50 (дт, *J* = 13,9, 7,7 Гц, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,14 (ддд, *J* = 12,5, 7,4, 4,4 Гц, 1H), 1,89 (дт, *J* = 14,9, 7,5 Гц, 1H), 1,42 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H)	
I-283b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,22 – 7,13 (м, 2H), 7,15 – 7,05 (м, 1H), 6,88 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,82 – 4,74 (м, 1H), 4,25 – 4,10 (м, 3H), 3,23 – 3,14 (м, 1H), 3,10 – 2,82 (м, 3H), 2,50 (дт, *J* = 14,0, 7,7 Гц, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,42 (дт, *J* = 12,8, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 530,6 (M+H)
I-116	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,68 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,96 – 3,84 (м, 2H), 2,50 (дт, *J* = 14,1, 7,7 Гц, 1H), 2,35 – 2,11 (м, 4H), 2,06 (с, 2H), 2,00 – 1,84 (м, 5H), 1,56 (с, 4H), 1,48 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 549,2 (M+H)
I-166	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,82 – 4,75 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,93 – 3,84 (м, 1H), 3,83 – 3,74 (м, 1H), 2,51 (дт, *J* = 14,0, 7,7 Гц, 1H), 2,32 – 2,21 (м,	FA: *m/z* = 551,2 (M+H)

	2H), 2,21 – 2,11 (м, 1H), 2,11 – 2,02 (м, 1H), 1,97 – 1,57 (м, 7H), 1,43 (дт, *J* = 12,9, 9,1 Гц, 1H), 1,34 – 1,16 (м, 4H), 1,10 – 0,96 (м, 2H), 0,87 – 0,76 (м, 1H)	
I-238	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 4,81 – 4,75 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 3,94 – 3,83 (м, 2H), 2,51 (дт, *J* = 13,8, 7,7 Гц, 1H), 2,31 – 2,07 (м, 4H), 2,05 – 1,79 (м, 3H), 1,43 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H), 1,33 – 1,24 (м, 1H), 0,52 – 0,44 (м, 1H), 0,43 – 0,30 (м, 3H)	FA: *m/z* = 509,1 (M+H)
I-58	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,00 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 – 7,45 (м, 2H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 4,82 – 4,73 (м, 1H), 4,25 - 4,13 (м, 3H), 2,50 (дт, *J* = 12,8, 7,6 Гц, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,95 – 1,89 (м, 1H), 1,87 (с, 3H) 1,42 (дт, *J* = 12,8, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 503,3 (M+H)
I-58a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,03 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,77 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 2H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 7,30 – 7,19 (м, 2H), 4,81 - 4,73 (м, 1H), 4,25 - 4,09 (м, 3H), 2,50 (дт, *J* = 13,2, 7,6 Гц, 1H), 2,32 - 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м,	FA: *m/z* = 503,5 (M+H)

	1H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,41 (дт, *J* = 13,2, 8,8 Гц, 1H)	
I-58b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,02 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,77 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,53 – 7,46 (м, 2H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 4,82 - 4,72 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,41 (дт, *J* = 13,2, 8,8 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 503,5 (M+H)
I-212	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,07 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,82 – 4,72 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,27 – 4,08 (м, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,52 (дт, *J* = 13,6, 7,6 Гц, 1H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,22 – 2,10 (м, 1H), 1,99 – 1,82 (м, 1H), 1,44 (дт, *J* = 12,8, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 427,4 (M+H)
I-206	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,09 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,60 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,82 – 4,75 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,26 – 4,10 (м, 3H), 2,52 (дт, *J* = 13,2, 7,6 Гц, 1H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,44 (дт, *J* = 12,8, 9,2, 1H)	FA: *m/z* = 413,2 (M+H)
I-220	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,07 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,82 – 4,76 (м, 1H), 4,25 –	FA: *m/z* = 397,3 (M+H)

	4,12 (м, 3H), 2,59 – 2,45 (м, 1H), 2,34 – 2,22 (м, 1H), 2,21 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,54 (с, 6H), 1,48 – 1,39 (м, 1H)	
I-216	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,04 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,81 - 4,75 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,28 – 4,10 (м, 3H), 2,59 – 2,45 (м, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,97 – 1,84 (м, 1H), 1,43 (дт, *J* = 12,8, 9,6 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 413,2 (M+H)
I-208	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,13 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,97 – 7,91 (м, 2H), 7,74 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,66 (м, 1H), 7,61 – 7,57 (м, 2H), 4,84 – 4,77 (м, 1H), 4,28 – 4,13 (м, 3H), 2,59 – 2,49 (м, 1H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,14 (м, 1H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,47 (дт, *J* = 13,1, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 487,4 (M+H)
I-189	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,62 – 7,41 (м, 4H), 4,82 – 4,74 (м, 1H), 4,28 – 4,09 (м, 3H), 2,59 – 2,44 (м, 1H), 2,33 – 2,19 (м, 1H), 2,22 – 2,08 (м, 1H), 1,91 (дт, *J* = 13,5, 7,2 Гц, 1H), 1,43 (дт, *J* = 13,1, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 609,1 (M+H)
I-122	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,65 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*	FA: *m/z* = 625,1 (M+H)

	= 7,8 Гц, 1H), 7,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 1H), 4,25 - 4,09 (м, 3H), 2,56 - 2,39 (м, 1H), 2,25 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 2,20 - 2,07 (м, 1H), 1,96 - 1,80 (м, 1H), 1,49 - 1,34 (м, 1H)	
I-277b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,80 - 4,70 (м, 1H), 4,21 - 4,09 (м, 4H), 3,93 - 3,84 (м, 1H), 3,07 - 2,96 (м, 1H), 2,78 - 2,69 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,49 - 2,42 (м, 1H), 2,29 - 2,19 (м, 1H), 2,17 - 2,07 (м, 1H), 1,91 - 1,83 (м, 1H), 1,78 - 1,71 (м, 1H), 1,43 - 1,33 (м, 1H), 0,87 - 0,82 (м, 2H), 0,56 - 0,44 (м, 2H).	FA: *m/z* = 585,3 (M+H)
I-277a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,81 - 4,71 (м, 1H), 4,21 - 4,10 (м, 4H), 3,93 - 3,85 (м, 1H), 3,08 - 2,98 (м, 1H), 2,79 - 2,71 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,50 - 2,44 (м, 1H), 2,30 - 2,20 (м, 1H), 2,16 - 2,08 (м, 1H), 1,93 - 1,84 (м, 1H), 1,80 - 1,71 (м, 1H), 1,45 - 1,35 (м, 1H), 0,89 - 0,82 (м, 2H), 0,56 - 0,45	FA: *m/z* = 585,3 (M+H)

	(м, 2H).	
I-277	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,79 – 4,68 (м, 1H), 4,22 – 4,06 (м, 4H), 3,91 – 3,83 (м, 1H), 3,06 – 2,96 (м, 1H), 2,76 – 2,69 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,23 (дт, J = 14,1, 7,2 Гц, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,91 – 1,82 (м, 1H), 1,76 – 1,69 (м, 1H), 1,43 – 1,33 (м, 1H), 0,86 – 0,79 (м, 2H), 0,55 – 0,44 (м, 2H).	FA: *m/z* = 585,5 (M+H)
I-329	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,23 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,80 – 4,69 (м, 1H), 4,22 – 4,12 (м, 4H), 3,98 – 3,90 (м, 1H), 3,17 – 3,08 (м, 1H), 2,86 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,66 (с, 1H), 2,54 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 2,51 – 2,43 (м, 1H), 2,29 – 2,19 (м, 1H), 2,16 – 2,08 (м, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,46 – 1,36 (м, 1H).	FA: *m/z* = 602,0 (M+H)
I-252a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,80 – 4,71 (м, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 4H),	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)

	3,96 – 3,86 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,17 – 3,02 (м, 1H), 2,81 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,46 (дд, J = 13,4, 7,2 Гц, 1H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,17 – 2,10 (м, 1H), 1,92 – 1,84 (м, 1H), 1,42 – 1,33 (м, 1H).	
I-252b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,32 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,83 – 4,77 (м, 1H), 4,21 (дд, J = 9,6, 5,7 Гц, 2H), 4,18 – 4,11 (м, 2H), 3,99 – 3,90 (м, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,14 (с, 1H), 2,84 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,49 (дд, J = 14,1, 6,8 Гц, 1H), 2,26 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,93 – 1,84 (м, 1H), 1,42 (дт, J = 13,1, 9,3 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)
I-252	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,16 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,79 – 4,69 (м, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 4H), 3,96 – 3,87 (м, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,11 (ддд, J = 16,2, 10,1, 5,8 Гц, 1H), 2,80 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,49 – 2,40 (м, 1H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 1,91 – 1,80 (м, 1H), 1,55 – 1,46 (м, 1H).	FA: *m/z* = 569,4 (M+H)

I-288	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,02 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,39 – 4,31 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 1H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,48 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 615,0 (M+H)
I-264a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 4,12 – 4,02 (м, 1H), 3,91 (ддд, J = 11,5, 10,1, 3,8 Гц, 1H), 3,13 – 3,01 (м, 1H), 2,82 – 2,73 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,47 – 2,37 (м, 1H), 2,30 – 2,18 (м, 1H), 1,61 – 1,49 (м, 1H).	FA: *m/z* = 597,4 (M+H)
I-264b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,20 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,25 – 4,13 (м, 3H), 4,09 (дд, J = 20,4, 5,1 Гц, 1H), 3,93 (ддд, J = 11,5, 10,1, 3,9 Гц, 1H), 3,09 (ддд, J = 15,7, 9,9, 6,2 Гц, 1H), 2,85 – 2,75 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,46 (дт, J = 14,4, 7,1 Гц, 1H), 2,28 (д.кв., J = 12,8, 5,9 Гц, 1H), 1,59 (кв., J =	FA: *m/z* = 597,4 (M+H)

	11,5 Гц, 1H).	
I-264	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,20 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,84 – 4,76 (м, 1H), 4,19 (ддд, J = 14,6, 6,0, 3,3 Гц, 3H), 4,09 (дд, J = 20,5, 5,0 Гц, 1H), 3,97 – 3,89 (м, 1H), 3,14 – 3,03 (м, 1H), 2,84 – 2,75 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,50 – 2,39 (м, 1H), 2,34 – 2,22 (м, 1H), 1,64 – 1,53 (м, 1H).	FA: *m/z* = 597,2 (M+H)
I-325	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,60 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 – 7,12 (м, 2H), 7,03 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,23 – 4,09 (м, 4H), 4,03 – 3,93 (м, 1H), 2,96 – 2,89 (м, 2H), 2,55 – 2,44 (м, 1H), 2,31 – 2,10 (м, 2H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,46 – 1,36 (м, 1H).	FA: *m/z* = 565,2 (M+H)
I-282a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,20 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,81 – 4,72 (м, 1H), 4,25 – 4,10 (м, 4H), 3,97 – 3,88 (м, 1H), 3,15 – 3,07 (м, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,51 – 2,40 (м, 1H), 2,29 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,44 – 1,33 (м, 1H).	FA: *m/z* = 599,2 (M+H)

I-282b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,27 – 4,13 (м, 4H), 3,98 – 3,88 (м, 1H), 3,15 – 3,06 (м, 1H), 2,83 – 2,74 (м, 1H), 2,53 – 2,43 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,92 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,36 (м, 1H).	FA: *m/z* = 599,2 (M+H)
I-282	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,81 – 4,68 (м, 1H), 4,26 – 4,10 (м, 4H), 3,96 – 3,86 (м, 1H), 3,15 – 3,01 (м, 1H), 2,81 – 2,71 (м, 1H), 2,52 – 2,39 (м, 1H), 2,29 – 2,19 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 1,92 – 1,80 (м, 1H), 1,58 – 1,45 (м, 1H).	FA: *m/z* = 599,4 (M+H)
I-41a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 7,13 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,22 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,77 (дд, *J* = 15,9, 8,1 Гц, 1H), 4,22 – 4,12 (м, 3H), 4,11 – 4,05 (м, 1H), 4,04 – 3,93 (м, 2H), 3,88 (дд, *J* = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 2,53 – 2,44 (м, 1H), 2,36 – 2,22 (м, 2H), 2,16 – 2,05 (м, 2H), 2,04 (с, 1H), 1,93 – 1,84	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)

	(м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,46 – 1,36 (м, 1H).	
I-41b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 7,20 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 7,13 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,21 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,77 (дд, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 3H), 4,10 – 4,04 (м, 1H), 4,04 – 3,92 (м, 2H), 3,88 (дд, *J* = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 2,53 – 2,44 (м, 1H), 2,36 – 2,22 (м, 2H), 2,17 – 2,05 (м, 2H), 2,04 (с, 1H), 1,93 – 1,84 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,45 – 1,35 (м, 1H).	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)
I-154	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 7,25 (дд, *J* = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,80 – 4,74 (м, 1H), 4,19 – 4,09 (м, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 1H), 2,26 – 2,19 (м, 1H), 2,14 – 2,06 (м, 1H), 1,88 – 1,82 (м, 1H), 1,43 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)
I-110	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 12,6 Гц, 2H), 7,12 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,77 (дд, *J* = 15,6, 7,7 Гц, 1H), 4,26 – 4,10 (м, 3H), 4,00 (с, 2H), 3,89 (дд, *J* = 11,3, 3,0 Гц, 2H), 2,81 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,48 (дд, *J* =	FA: *m/z* = 623,5 (M+H)

	13,2, 7,2 Гц, 1H), 2,18 (ддд, *J* = 17,9, 16,8, 6,2 Гц, 2H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,80 – 1,68 (м, 1H), 1,61 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 1,55 – 1,16 (м, 4H).	
I-103	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,83 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,80 (дд, *J* = 16,1, 8,1 Гц, 1H), 4,32 – 4,01 (м, 3H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,30 – 2,10 (м, 2H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,43 (дд, *J* = 21,5, 9,9 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 579,3 (M+H)
I-9a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 7,25 (дд, *J* = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,80 – 4,74 (м, 1H), 4,19 – 4,09 (м, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 1H), 2,26 – 2,19 (м, 1H), 2,14 – 2,06 (м, 1H), 1,88 – 1,82 (м, 1H), 1,43 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-141	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,92 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, *J* = 16,0, 8,0 Гц, 1H), 4,20 – 4,09 (м, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,51 – 2,43 (м, 1H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,16 – 2,08 (м, 1H), 1,92 – 1,83 (м, 1H), 1,40 (дд, *J* = 9,1, 4,1 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 503,3 (M+H)

I-9b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 – 7,32 (м, 2H), 7,31 – 7,26 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,79 (дд, *J* = 16,0, 8,1 Гц, 1H), 4,22 – 4,12 (м, 3H), 2,48 (дд, *J* = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 2,26 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,19 – 2,12 (м, 1H), 1,91 (дд, *J* = 7,2, 4,7 Гц, 1H), 1,45 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-207	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,85 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 2H), 7,68 (дд, *J* = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,83 – 4,77 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 2,54 – 2,46 (м, 1H), 2,30 – 2,22 (м, 1H), 2,18 – 2,10 (м, 1H), 1,95 – 1,87 (м, 1H), 1,48 – 1,40 (м, 1H).	FA: *m/z* = 571,0 (M+H)
I-90a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 3H), 5,50 (с, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 2,55 – 2,44 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,85 (м, 1H), 1,46 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-90b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,39 – 7,26 (м, 3H), 5,50 (с, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 2,53 –	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)

	2,45 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,45 – 1,37 (м, 1H).	
I-90	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 3H), 5,49 (с, 1H), 4,82 – 4,73 (м, 1H), 4,23 – 4,09 (м, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,53 – 2,44 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-11a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 5,88 (с, 1H), 4,81 – 4,72 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,51 – 2,43 (м, 1H), 2,30 – 2,22 (м, 1H), 2,18 – 2,11 (м, 1H), 1,93 – 1,87 (м, 1H), 1,45 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 553,1 (M+H)
I-11b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,56 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 – 7,20 (м, 3H), 5,89 (с, 1H), 4,81 – 4,73 (м, 1H), 4,23 – 4,09 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,51 – 2,42 (м, 1H), 2,30 – 2,22 (м, 1H), 2,18 – 2,10 (м, 1H), 1,93 – 1,85 (м, 1H), 1,44 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 553,1 (M+H)
I-11	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41	FA: *m/z* = 553,1

	(с, 1H), 7,34 – 7,23 (м, 3H), 5,87 (с, 1H), 4,81 – 4,74 (м, 1H), 4,33 – 4,08 (м, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,34 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,06 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,75 – 1,56 (м, 1H), 1,54 – 1,34 (м, 2H).	(M+H)
I-100	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,35 – 7,27 (м, 3H), 7,22 (дд, *J* = 5,9, 2,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,81 – 4,69 (м, 1H), 4,25 – 4,13 (м, 3H), 2,52 – 2,45 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,94 – 1,85 (м, 1H), 1,45 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 549,1 (M+H)
I-102a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 7,25 (дд, *J* = 5,7, 3,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,80 – 4,74 (м, 1H), 4,19 – 4,09 (м, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 1H), 2,26 – 2,19 (м, 1H), 2,14 – 2,06 (м, 1H), 1,88 – 1,82 (м, 1H), 1,43 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-102b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,79 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,35 – 7,24 (м, 3H), 4,84 – 4,77 (м, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 3H), 2,55 – 2,48 (м, 1H), 2,30 – 2,25 (м, 1H), 2,18 – 2,13 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,94 – 1,90 (м, 1H),	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)

	1,48 – 1,42 (м, 1H).	
I-102	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,79 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 3H), 4,84 – 4,78 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 2,55 – 2,48 (м, 1H), 2,30 – 2,23 (м, 1H), 2,20 – 2,13 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,95 – 1,87 (м, 1H), 1,45 – 1,38 (м, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-9	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,40 – 7,20 (м, 3H), 5,92 (с, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,27 – 4,10 (м, 3H), 2,54 – 2,42 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,08 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,39 (м, 1H).	FA: *m/z* = 573,0 (M+H)
I-168	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,85 – 4,78 (м, 1H), 4,24 – 4,13 (м, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,03 – 2,92 (м, 4H), 2,56 – 2,47 (м, 1H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 2,20 – 2,12 (м, 1H), 1,96 – 1,87 (м, 1H), 1,49 – 1,41 (м, 1H).	FA: *m/z* = 550,1 (M+H)
I-41	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*4) δ 8,64 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,38 (с, 1H),	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)

	7,29 – 7,22 (м, 1H), 7,21 – 7,16 (м, 2H), 7,15 – 7,06 (м, 1H), 5,19 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,82 – 4,69 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 4,11 – 4,04 (м, 1H), 4,04 – 3,92 (м, 2H), 3,90 – 3,81 (м, 1H), 2,54 – 2,41 (м, 1H), 2,36 – 2,21 (м, 2H), 2,16 – 1,98 (м, 3H), 1,93 – 1,81 (м, 1H), 1,79 – 1,66 (м, 1H), 1,45 – 1,33 (м, 1H).	
I-181	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,00 (т, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 2H), 7,74 – 7,69 (м, 1H), 7,61 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,82 (кв., *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,17 (кв.д., *J* = 9,8, 6,0 Гц, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,50 (дт, *J* = 14,3, 7,6 Гц, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,15 (ддд, *J* = 12,5, 7,6, 4,4 Гц, 1H), 1,90 (дт, *J* = 13,5, 7,6 Гц, 1H), 1,43 (дт, *J* = 12,9, 9,1 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 587,2 (M+H)
I-203	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,75 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,85 – 4,79 (м, 1H), 4,18 (тд, *J* = 10,7, 10,3, 5,8 Гц, 3H), 2,50 (дт, *J* = 14,2, 7,8 Гц, 1H), 2,32 – 2,22 (м, 1H), 2,19 – 2,12 (м, 1H), 1,91 (дт, *J* = 14,8, 7,6 Гц, 1H), 1,44 (дт, *J* = 12,8, 9,0 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 607,1 (M+H)
I-143	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,71	FA: *m/z* =

	(с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,26 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J = 8,0, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J = 7,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 4,80 (п, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,12 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,54 - 2,46 (м, 1H), 2,26 (т.кв., J = 11,4, 5,7 Гц, 1H), 2,15 (ддд, J = 12,4, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 1,96 - 1,87 (м, 1H), 1,43 (дт, J = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	555,0 (M+H)
I-28	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (м, 4H), 4,77 (п, J = 7,9 Гц, 1H), 4,17 (дддт, J = 15,9, 9,7, 7,1, 3,5 Гц, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,13 (ддт, J = 12,5, 8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,93 - 1,83 (м, 1H), 1,56 - 1,42 (м, 1H).	FA: *m/z* = 571,2 (M+H)
I-28b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,75 - 7,72 (м, 1H), 7,60 - 7,55 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 4,83 - 4,74 (м, 1H), 4,15 (тт, J = 9,8, 5,2 Гц, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,48 (дт, J = 13,3, 7,4 Гц, 1H), 2,29 - 2,20 (м, 1H), 2,12 (ддд, J = 12,4, 7,6, 4,6 Гц, 1H), 1,91 - 1,83 (м, 1H), 1,41 (дт, J = 13,1, 9,1 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 571,1 (M+H)

I-28a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,75 – 7,73 (м, 1H), 7,61 – 7,56 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 4,77 (кв., J = 7,9 Гц, 1H), 4,24 – 4,13 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,51 – 2,44 (м, 1H), 2,25 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 2,18 – 2,11 (м, 1H), 1,93 – 1,85 (м, 1H), 1,46 – 1,38 (м, 1H).	FA: *m/z* = 571,0 (M+H)
I-68	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,69 (дт, J = 8,7, 2,4 Гц, 2H), 7,62 – 7,55 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 4,76 (п, J = 8,1 Гц, 1H), 4,16 (ddtd, J = 13,3, 9,7, 7,1, 6,3, 3,8 Гц, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,46 (д.кв., J = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 2,29 – 2,21 (м, 1H), 2,12 (ддт, J = 12,3, 8,2, 4,4 Гц, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,53 – 1,48 (м, 1H).	FA: *m/z* = 537,0 (M+H)
I-137	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,26 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,19 – 7,11 (м, 3H), 4,77 (п, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,17 (кв.д., *J* = 9,8, 5,8 Гц, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,48 (дд, *J* = 13,2, 7,2 Гц, 1H), 2,25 (дт, *J* = 14,0, 7,1 Гц, 1H), 2,14 (ддд, *J* = 12,5, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,41 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 522,2 (M+H)
I-69	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,58 (д, *J* = 12,6 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (дд, *J* = 12,6, 7,8 Гц, 2H), 7,78	FA: *m/z* = 606,0 (M+H)

	(т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,56 – 7,53 (м, 1H), 4,77 (п, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,16 (дддт, *J* = 15,9, 9,7, 7,0, 3,4 Гц, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,47 (д.кв., *J* = 15,6, 8,0 Гц, 1H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,13 (ддт, *J* = 12,4, 8,3, 4,8 Гц, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,45 – 1,35 (м, 1H).	
I-145	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (дд, *J* = 5,1, 3,5 Гц, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,17 (кв.д., *J* = 9,8, 5,9 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,50 (дт, *J* = 13,7, 7,6 Гц, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,14 (ддд, *J* = 12,3, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,90 (дт, *J* = 13,5, 7,2 Гц, 1H), 1,42 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	FA: *m/z* = 589,0 (M+H)
I-65	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,05 (с, 1H), 8,60 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,27 – 7,13 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 13,8, 5,9 Гц, 3H), 4,88 (с, 2H), 4,31 – 4,04 (м, 3H), 3,75 (с, 2H), 2,55 – 2,36 (м, 4H), 2,35 – 2,23 (м, 4H), 1,69 – 1,51 (м, 1H).	FA: *m/z* = 519,2 (M+H)
I-292a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,53 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 7,12 – 7,04 (м, 1H), 6,74 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,83 – 4,69	FA: *m/z* = 544,5 (M+H)

	(м, 1H), 4,29 – 4,08 (м, 3H), 3,30 – 3,24 (м, 1H), 3,18 – 3,00 (м, 2H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,54 – 2,41 (м, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 1,96 – 1,79 (м, 1H), 1,49 – 1,35 (м, 1H).	
I-292b	ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 7,13 – 7,01 (м, 1H), 6,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,84 – 4,71 (м, 1H), 4,30 – 4,08 (м, 3H), 3,31 – 3,22 (м, 1H), 3,18 – 2,98 (м, 2H), 2,95 – 2,78 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,54 – 2,40 (м, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,96 – 1,79 (м, 1H), 1,49 – 1,34 (м, 1H). ЖХМС: (FA) M+1 544,5	FA: *m/z* = 544,5 (M+H)
I-247a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 2H), 7,16 – 7,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,61 – 4,50 (м, 1H), 4,26 – 4,13 (м, 2H), 4,02 – 3,83 (м, 2H), 3,18 – 2,95 (м, 2H), 2,90 – 2,78 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,54 – 2,42 (м, 1H), 2,42 – 2,31 (м, 1H), 1,44 – 1,27 (м, 2H).	FA: *m/z* = 640,4 (M+H)
I-247b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 – 8,62 (м, 1H), 8,59 – 8,50 (м, 1H), 7,36 – 7,26 (м, 2H), 7,11 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,62 – 4,49 (м, 1H), 4,27 –	FA: *m/z* = 640,4 (M+H)

	4,13 (м, 2H), 4,00 – 3,85 (м, 2H), 3,18 – 2,95 (м, 2H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,55 – 2,42 (м, 1H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 1,41 – 1,26 (м, 2H).	
I-248a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,37 – 7,24 (м, 2H), 7,15 – 7,05 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,84 – 4,71 (м, 1H), 4,29 – 4,08 (м, 3H), 3,31 – 3,24 (м, 1H), 3,17 – 2,91 (м, 2H), 2,88 – 2,74 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,55 – 2,41 (м, 1H), 2,34 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,95 – 1,81 (м, 1H), 1,51 – 1,33 (м, 1H).	FA: *m/z* = 624,1 (M+H)
I-248b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,37 – 7,24 (м, 2H), 7,17 – 7,07 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,84 – 4,70 (м, 1H), 4,29 – 4,08 (м, 3H), 3,30 – 3,23 (м, 1H), 3,16 – 2,92 (м, 2H), 2,86 – 2,75 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,55 – 2,41 (м, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,49 – 1,33 (м, 1H).	FA: *m/z* = 624,1 (M+H)
I-261a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,80 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,27 – 4,08 (м, 4H), 3,97 – 3,86 (м,	FA: *m/z* = 565,3 (M+H)

	1H), 3,09 – 2,95 (м, 1H), 2,90 – 2,79 (м, 1H), 2,58 – 2,45 (м, 1H), 2,34 – 2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,50 – 1,36 (м, 1H)	
I-261b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,24 – 7,15 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,86 – 4,72 (м, 1H), 4,27 – 4,04 (м, 4H), 3,98 – 3,84 (м, 1H), 3,12 – 2,94 (м, 1H), 2,89 – 2,76 (м, 1H), 2,57 – 2,44 (м, 1H), 2,36 – 2,22 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,98 – 1,81 (м, 1H), 1,50 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 565,3 (M+H)
I-263a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,83 – 4,69 (м, 1H), 4,32 – 4,07 (м, 3H), 3,40 – 3,23 (м, 1H), 3,12 – 2,94 (м, 2H), 2,90 – 2,75 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,55 – 2,39 (м, 1H), 2,33 – 2,19 (м, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,78 (м, 1H), 1,50 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)
I-263b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,27 – 4,10 (м, 3H), 3,41 – 3,24 (м, 1H), 3,15 – 2,95 (м, 2H), 2,87 – 2,76 (м, 1H), 2,61	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)

	(с, 3H), 2,55 – 2,38 (м, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,48 – 1,33 (м, 1H).	
I-306	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,79 (дд, J = 16,0, 7,9 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,29 – 4,09 (м, 3H), 3,28 – 3,10 (м, 2H), 2,95 – 2,85 (м, 1H), 2,83 – 2,71 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,55 – 2,41 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,31 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 1,95 – 1,82 (м, 1H), 1,50 – 1,32 (м, 1H).	FA: *m/z* = 592,4 (M+H)
I-322	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,55 (д, J = 19,2 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,21 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,73 (м,1 H), 4,31 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,26 – 4,11 (м, 3H), 3,78 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 3,56 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 2,63 – 2,46 (м, 4H), 2,36 – 2,22 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,58 – 1,49 (м, 1H).	FA: *m/z* = 564,1 (M+H)
I-261	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29 – 7,16 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,86 – 4,75	FA: *m/z* = 565,3 (M+H)

	(м, 1H), 4,28 – 4,06 (м, 4H), 3,99 – 3,83 (м, 1H), 3,08 – 2,92 (м, 1H), 2,92 – 2,76 (м, 1H), 2,62 – 2,44 (м, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,23 – 2,09 (м, 1H), 1,99 – 1,84 (м, 1H), 1,54 – 1,34 (м, 1H).).	
I-149	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (м, 1H), 7,33 – 7,29 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,84 – 4,69 (м, 1H), 4,28 – 4,07 (м, 3H), 2,57 – 2,38 (м, 1H), 2,34 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,94 – 1,81 (м, 1H), 1,46 – 1,32 (м, 1H).	FA: *m/z* = 609,3 (M+H)
I-63	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,81 – 4,69 (м, 1H), 4,32 – 4,07 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,58 – 2,38 (м, 1H), 2,35 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,08 (м, 1H), 1,95 – 1,79 (м, 1H), 1,48 – 1,31 (м, 1H).	FA: *m/z* = 603,3 (M+H)
I-240	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,86 – 4,74 (м, 1H), 4,31 – 4,08 (м, 3H), 2,61 – 2,45 (м, 1H), 2,38 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м,	FA: *m/z* = 457,3 (M+H)

	1H), 2,00 – 1,84 (м, 1H),	
I-142	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,39 – 7,16 (м, 4H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 2,60 – 2,39 (м, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,08 (м, 1H), 1,97 – 1,84 (м, 1H), 1,48 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 553,3 (M+H)
I-229	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,80 (с, 1H), 8,73 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,88 – 4,77 (м, 1H), 4,27 – 4,13 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,56 – 2,47 (м, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 1,99 – 1,88 (м, 1H), 1,53 – 1,39 (м, 1H).	FA: *m/z* = 441,0 (M+H)
I-85	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (тд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,06 – 6,88 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,27 – 4,09 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,57 – 2,41 (м, 1H), 2,35 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,96 – 1,81 (м, 1H), 1,49 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)
I-86	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,87 – 7,67 (м, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 2H), 7,34 – 7,25 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 1H), 4,29 – 4,07 (м, 3H), 2,59 – 2,40	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)

	(м, 1H), 2,35 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,95 – 1,82 (м, 1H), 1,50 – 1,35 (м, 1H).	
I-40	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 – 7,49 (м, 2H), 7,49 – 7,37 (м, 1H), 7,21 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,87 – 4,71 (м, 1H), 4,27 – 4,09 (м, 3H), 2,57 – 2,43 (м, 1H), 2,34 – 2,22 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 1H), 1,55 – 1,35 (м, 1H).	FA: *m/z* = 591,1 (M+H)
I-48	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,66 – 7,59 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 – 7,28 (м, 1H), 7,10 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 4,27 – 4,09 (м, 3H), 2,60 – 2,44 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 1,52 – 1,33 (м, 1H).	FA: *m/z* = 591,1 (M+H)
I-136	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 – 7,17 (м, 3H), 7,15 (с, 2H), 5,08 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,73 (м, 1H), 4,33 – 4,14 (м, 3H), 3,10 (дд, J = 13,4, 6,5 Гц, 1H), 3,01 (дд, J = 13,4, 6,6 Гц, 1H), 2,64 – 2,42 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,09 (м, 1H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 1,52 – 1,35 (м, 1H).	FA: *m/z* = 553,5 (M+H)
I-16a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с,	FA: *m/z* =

	1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,87 – 4,73 (м, 1H), 4,28 – 4,09 (м, 3H), 2,59 – 2,44 (м, 1H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 1H), 1,51 – 1,37 (м, 1H).	618,9 (M+H)
I-16b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 1H), 7,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,87 – 4,73 (м, 1H), 4,31 – 4,07 (м, 3H), 2,59 – 2,41 (м, 1H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,99 – 1,83 (м, 1H), 1,52 – 1,34 (м, 1H).	FA: *m/z* = 618,9 (M+H)
I-138	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,62 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,80 – 6,68 (м, 2H), 6,65 (дд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,29 – 4,11 (м, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,58 – 2,43 (м, 1H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,97 – 1,82 (м, 1H),	FA: *m/z* = 552,1 (M+H)
I-183	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 2H), 7,50 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (тд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 7,4,	FA: *m/z* = 533,2 (M+H)

	1,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (тд, J = 7,4, 1,0 Гц, 1H), 4,86 – 4,73 (м, 1H), 4,30 – 4,13 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,94 (с,4 H), 2,60 – 2,45 (м, 1H), 2,38 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,81 (м, 1H), 1,52 – 1,34 (м, 1H).	
I-83	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,66 – 6,52 (м, 2H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,27 – 4,11 (м, 3H), 3,40 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 2,93 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 2,62 – 2,43 (м, 1H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,58 – 1,35 (м, 1H).	FA: *m/z* = 564,2 (M+H)
I-114	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J = 24,8 Гц, 2H), 7,59 (дд, J = 11,2, 4,5 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,19 – 7,12 (м, 1H), 7,08 – 7,01 (м, 1H), 6,51 (дд, J = 3,2, 0,8 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,86 – 4,73 (м, 1H), 4,26 – 4,11 (м, 3H), 2,56 – 2,43 (м, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,08 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,50 – 1,36 (м, 1H).	FA: *m/z* = 528,1 (M+H)
I-108	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 – 8,42 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 42,0, 1,2 Гц,	FA: *m/z* = 503,2

	1H), 7,44 (дд, J = 18,2, 1,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,24 (м, 3H), 7,23 – 7,14 (м, 2H), 4,85 – 4,73 (м, 1H), 4,29 – 4,10 (м, 3H), 3,37 – 3,27 (м, 2H), 3,06 – 2,88 (м, 2H), 2,58 – 2,44 (м, 1H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,49 – 1,34 (м, 1H).	(M+H)
I-196		FA: *m/z* = 495,0 (M+H)
I-66	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,73 – 7,68 (м, 1H), 7,60 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,22 – 6,14 (м, 2H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,28 – 4,13 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 2,59 – 2,47 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 2,00 – 1,86 (м, 1H), 1,50 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 513,0 (M+H)
I-146	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 – 8,55 (м, 2H), 7,70 – 7,56 (м, 1H), 7,54 – 7,46 (м, 1H), 7,34 – 7,10 (м, 4H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,29 – 4,11 (м, 3H), 3,33 (м, 2 H), 3,04 – 2,91 (м, 2H), 2,61 – 2,44 (м, 1H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,22 – 2,09 (м, 1H), 2,00 – 1,85 (м, 1H), 1,51 – 1,35 (м, 1H).	FA: *m/z* = 537,3 (M+H)
I-119	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 1H), 7,63 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,89	FA: *m/z* = 547,1 (M+H)

	(дд, J = 3,4, 1,3 Гц, 1H), 6,31 (дд, J = 3,4, 0,7 Гц, 1H), 4,88 – 4,74 (м, 1H), 4,26 – 4,16 (м, 3H), 4,14 (с, 2H), 2,62 – 2,43 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 1H), 1,95 – 1,88 (м, 1H), 1,53 – 1,38 (м, 1H).	
I-43	^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,82 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,62 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26 – 7,23 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 5,41 (уш., 2H), 4,87 – 4,68 (м, 1H), 4,43 – 4,31 (м, 2H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,63 – 2,49 (м, 1H), 2,42 – 2,27 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,54 – 1,37 (м, 1H).	FA: *m/z* = 523,2 (M+H)
I-253	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,26 – 8,10 (м, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,41 (уш.с, 2H), 7,40 – 7,35 (м, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,20 – 5,12 (м, 1H), 4,91 – 4,85 (м, 1H), 4,76 – 4,59 (м, 1H), 4,09 – 4,03 (м, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 3,26 – 3,18 (м, 1H), 3,15 – 3,08 (м, 1H), 3,00 – 2,86 (м, 2H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 599,1 (M+H)
I-253a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,64	FA: *m/z* =

	(с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 1H), 4,25 – 4,09 (м, 3H), 3,28 – 3,21 (м, 1H), 3,19 – 2,97 (м, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,48 (дт, *J* = 13,9, 7,8 Гц, 1H), 2,33 – 2,18 (м, 1H), 2,20 – 2,07 (м, 1H), 1,88 (дт, *J* = 13,6, 7,3 Гц, 1H), 1,39 (дт, *J* = 12,9, 9,2 Гц, 1H)	599,1 (M+H)
I-253b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,64 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,83 – 4,71 (м, 1H), 4,25 – 4,08 (м, 3H), 3,27 – 3,21 (м, 1H), 3,19 – 2,96 (м, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,48 (дт, *J* = 13,9, 7,8 Гц, 1H), 2,32 – 2,19 (м, 1H), 2,21 – 2,07 (м, 1H), 1,88 (дт, *J* = 13,6, 7,3 Гц, 1H), 1,39 (дт, *J* = 12,9, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 599,1 (M+H)
I-291	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,58 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,54 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,81 – 4,69 (м, 1H), 4,25 – 4,10 (м, 3H), 4,11 – 4,02 (м, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 1H), 3,08 – 2,95 (м, 1H), 2,94 – 2,82 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,53 – 2,46 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,93 –	FA: *m/z* = 560,2 (M+H)

	1,83 (м, 1H), 1,44 – 1,35 (м, 1H)	
I-291a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,16 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (уш.с, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,87 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 1H), 4,12 – 4,00 (м, 2H), 3,98 – 3,89 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,33 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,08 (м, 1H), 1,93 (ддд, J = 11,7, 7,5, 3,3 Гц, 1H), 1,80 – 1,67 (м, 1H), 1,25 (дт, J = 12,7, 9,3 Гц, 1H)	FA: m/z = 560,2 (M+H)
I-291b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 – 7,40 (уш.с, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,91 – 4,82 (м, 2H), 4,73 – 4,60 (м, 1H), 4,12 – 3,99 (м, 2H), 3,98 – 3,88 (м, 2H), 3,83 (ддд, J = 11,6, 8,9, 4,0 Гц, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 2,83 – 2,71 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,33 – 2,24 (м, 1H), 2,17 – 2,02 (м, 1H), 1,92 (ддд, J = 12,1, 7,5, 3,7 Гц, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,24 (дт, J = 12,7, 9,3 Гц, 1H)	FA: m/z = 560,2 (M+H)
I-317	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70	FA: m/z =

	(с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,27 – 7,16 (м, 3H), 4,83 – 4,76 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,98 – 3,89 (м, 1H), 3,77 – 3,67 (м, 1H), 3,02 – 2,91 (м, 1H), 2,80 – 2,70 (м, 1H), 2,57 – 2,45 (м, 1H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,16 (с, 1H), 1,97 – 1,90 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,49 – 1,37 (м, 1H)	579,1 (M+H)
I-307	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,22 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,52 – 7,47 (м, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,91 – 4,84 (м, 1H), 4,77 – 4,61 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,13 – 4,06 (м, 1H), 3,98 – 3,90 (м, 2H), 3,03 – 2,93 (м, 2H), 2,84 – 2,75 (м, 1H), 2,57 – 2,52 (м, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 1H), 1,80 – 1,71 (м, 1H), 1,32 – 1,24 (м, 1H)	FA: m/z = 578,4 (M+H)
I-307a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,22 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (уш.с, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,08 (дд, J = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 2H), 3,05 – 2,92 (м, 2H), 2,85 – 2,74	FA: m/z = 578,4 (M+H)

	(м, 1H), 2,57 – 2,52 (м, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,96 (ддд, *J* = 12,0, 7,3, 3,7 Гц, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,18 (м, 1H)	
I-307b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (уш.с, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 2H), 3,06 – 2,91 (м, 2H), 2,87 – 2,73 (м, 1H), 2,56 – 2,52 (м, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,73 (дт, *J* = 13,3, 6,9 Гц, 1H), 1,27 (дт, *J* = 12,3, 9,1 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)
I-274	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,44 – 7,40 (уш.с, 2H), 7,24 – 7,14 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,91 – 4,86 (м, 1H), 4,77 – 4,63 (м, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 2H), 3,06 – 2,98 (м, 1H), 2,93 – 2,65 (м, 4H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,32 – 1,26 (м, 1H)	FA: *m/z* = 564,4 (M+H)

I-274a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,67 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,48 – 7,12 (м, 4H), 6,87 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,77 – 4,63 (м, 1H), 4,09 (дд, J = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,02 – 3,89 (м, 2H), 3,11 – 2,94 (м, 2H), 2,93 – 2,64 (м, 3H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,94 (ддд, J = 11,8, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,28 (дт, J = 12,7, 9,2 Гц, 1H)	FA: m/z = 564,4 (M+H)
I-274b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,67 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,54 – 7,08 (м, 4H), 6,87 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,93 – 4,84 (м, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,09 (дд, J = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 2H), 3,12 – 2,93 (м, 2H), 2,92 – 2,65 (м, 3H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 1,96 (ддд, J = 11,7, 7,5, 3,7 Гц, 1H), 1,83 – 1,73 (м, 1H), 1,26 (дт, J = 12,8, 9,2 Гц, 1H)	FA: m/z = 564,4 (M+H)
I-334	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,24 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (уш.с, 2H), 7,43 (с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,33 – 7,25 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,88 (д, J =	FA: m/z = 664,4 (M+H)

	3,8 Гц, 1H), 4,77 – 4,63 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,79 (м, 3H), 3,19 (с, 1H), 2,89 – 2,74 (м, 2H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,33 – 1,19 (м, 1H)	
I-311b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,45 – 7,40 (уш.с, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 1,1 Гц, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,86 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,60 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,85 (м, 2H), 3,14 – 2,97 (м, 2H), 2,83 – 2,71 (м, 1H), 2,60 – 2,52 (м, 1H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,17 – 2,03 (м, 1H), 1,89 (ддд, *J* = 11,9, 7,6, 3,8 Гц, 1H), 1,77 – 1,65 (м, 1H), 1,34 – 1,26 (м, 1H)	FA: *m/z* = 612,3(M+H)
I-311a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (уш.с, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 1,1 Гц, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,8, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,89 (м, 2H), 3,13 – 2,97 (м, 2H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,59 – 2,52 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,22	FA: *m/z* = 612,3 (M+H)

	(с, 3H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,94 (ддд, *J* = 11,7, 7,4, 3,6 Гц, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,25 (м, 1H)	
I-255b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,36 (м, 3H), 7,25 – 7,12 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,86 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 3,99 – 3,88 (м, 2H), 3,23 – 3,02 (м, 2H), 2,98 – 2,83 (м, 2H), 2,75 – 2,63 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,78 – 1,65 (м, 1H), 1,33 – 1,17 (м, 1H)	FA: *m/z* = 598,3 (M+H)
I-255a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 3H), 7,25 – 7,14 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,5, 5,8 Гц, 1H), 4,00 – 3,88 (м, 2H), 3,23 – 3,02 (м, 2H), 2,98 – 2,82 (м, 2H), 2,75 – 2,64 (м, 1H), 2,35 – 2,21 (м, 1H), 2,10 (с, 1H), 1,94 (с, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,31 – 1,16 (м, 1H)	FA: *m/z* = 598,2 (M+H)
I-349	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H),	FA: *m/z* = 549,0 (M+H)

	6,98 (с, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,51 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 3,08 – 2,86 (м, 2H), 2,67 – 2,45 (м, 2H), 2,32 – 2,07 (м, 3H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,47 – 1,37 (м, 1H)	
I-349a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,51 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 3,08 – 2,87 (м, 2H), 2,65 – 2,45 (м, 2H), 2,32 – 2,10 (м, 3H), 1,95 – 1,85 (м, 1H), 1,47 – 1,36 (м, 1H).	FA: *m/z* = 549,2 (M+H)
I-349b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,51 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,08 – 2,85 (м, 2H), 2,67 – 2,45 (м, 2H), 2,32 – 2,09 (м, 3H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,48 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 548,9 (M+H)
I-300a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,86 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,30 – 4,12 (м, 4H), 4,00 – 3,91 (м, 1H), 3,15 – 3,03 (м, 1H), 2,90 – 2,79 (м,	FA: *m/z* = 580,4 (M+H)

	1H), 2,58 – 2,47 (м, 4H), 2,32 – 2,13 (м, 2H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,51 – 1,39 (м, 1H)	
I-300b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,86 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,30 – 4,13 (м, 4H), 4,00 – 3,92 (м, 1H), 3,15 – 3,03 (м, 1H), 2,90 – 2,80 (м, 1H), 2,58 – 2,47 (м, 4H), 2,32 – 2,13 (м, 2H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,52 – 1,40 (м, 1H)	FA: *m/z* = 580,4 (M+H)
I-268	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (д, *J* = 3,3 Гц, 2H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,45 – 7,36 (м, 3H), 7,18 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,91 – 4,84 (м, 1H), 4,77 – 4,62 (м, 1H), 4,14 – 3,91 (м, 4H), 3,87 – 3,76 (м, 1H), 2,99 – 2,87 (м, 1H), 2,82 – 2,70 (м, 1H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,89 (м, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 611,1 (M+H)
I-268a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (д, *J* = 3,2 Гц, 2H), 8,26 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 3H), 7,18 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,13 – 3,90 (м, 4H), 3,87 – 3,76 (м,	FA: *m/z* = 611,2 (M+H)

	1H), 2,99 – 2,86 (м, 1H), 2,81 – 2,70 (м, 1H), 2,35 – 2,26 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 2,02 – 1,90 (м, 1H), 1,83 – 1,71 (м, 1H), 1,34 – 1,21 (м, 1H)	
I-268b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 8,26 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,63 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,88 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,76 – 4,62 (м, 1H), 4,13 – 3,90 (м, 4H), 3,86 – 3,76 (м, 1H), 2,99 – 2,86 (м, 1H), 2,81 – 2,70 (м, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,23 (м, 1H)	FA: m/z = 611,2 (M+H)
I-286	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,89 – 4,84 (м, 1H), 4,74 – 4,61 (м, 1H), 4,15 – 4,05 (м, 2H), 3,98 – 3,80 (м, 3H), 3,12 – 2,99 (м, 1H), 2,87 – 2,77 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,80 – 1,68 (м, 1H), 1,32 – 1,19 (м, 1H)	FA: m/z = 582,1 (M+H)
I-286a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с,	FA: m/z =

	1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,32 (м, 3H), 7,29 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,60 (м, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 2H), 3,98 – 3,81 (м, 3H), 3,11 – 2,99 (м, 1H), 2,87 – 2,77 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,30 – 1,19 (м, 1H)	580,1 (M+H)
I-286b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,36 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,87 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,74 – 4,61 (м, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 2H), 3,98 – 3,82 (м, 3H), 3,12 – 3,00 (м, 1H), 2,86 – 2,75 (м, 1H), 2,32 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,97 – 1,88 (м, 1H), 1,79 – 1,68 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 580,1 (M+H)
I-297	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,58 (м, 1H), 4,18 – 4,03 (м, 2H), 3,99 – 3,87 (м, 3H), 3,23 – 3,10 (м, 1H), 3,00 – 2,88 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,35 –	FA: *m/z* = 614,1 (M+1)

	2,22 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,79 – 1,67 (м, 1H), 1,31 – 1,17 (м, 1H)	
I-297a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,59 (м, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 3,98 – 3,88 (м, 3H), 3,23 – 3,10 (м, 1H), 2,99 – 2,88 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,14 – 2,03 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,79 – 1,68 (м, 1H), 1,29 – 1,20 (м, 1H)	FA: m/z = 614,1 (M+H)
I-297b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,59 (м, 1H), 4,17 – 3,88 (м, 5H), 3,22 – 3,10 (м, 1H), 3,00 – 2,88 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,79 – 1,68 (м, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H)	FA: m/z = 615,2 (M+H)
I-303	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 – 7,38 (м, 3H), 7,20 – 7,11 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 4,87 (д,	FA: m/z = 597,1 (M+H)

	J = 4,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,58 (м, 1H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 3,98 – 3,87 (м, 3H), 3,83 – 3,74 (м, 1H), 2,99 – 2,78 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,04 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,79 – 1,68 (м, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H)	
I-341	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,14 – 7,03 (м, 2H), 6,81 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,91 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 1H), 4,15 – 4,08 (м, 1H), 4,03 – 3,93 (м, 3H), 3,87 – 3,77 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,87 – 2,65 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,40 – 2,28 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 2,04 – 1,92 (м, 1H), 1,85 – 1,73 (м, 1H), 1,37 – 1,24 (м, 1H)	FA: m/z = 575,3 (M+H)
I-339	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,89 – 4,82 (м, 1H), 4,72 – 4,53 (м, 1H), 4,14 – 4,03 (м, 2H), 3,99 – 3,76 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,02 – 2,89 (м, 1H), 2,74 – 2,64 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,35 – 2,22 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,80 –	FA: m/z = 576,3 (M+H)

	1,67 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	
I-339a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,13 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,59 (м, 1H), 4,15 – 4,03 (м, 2H), 3,99 – 3,89 (м, 2H), 3,88 – 3,79 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,01 – 2,88 (м, 1H), 2,74 – 2,64 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,79 – 1,67 (м, 1H), 1,31 – 1,17 (м, 1H)	FA: m/z = 576,3 (M+H)
I-339b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,87 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,59 (м, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 2H), 3,98 – 3,78 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,01 – 2,90 (м, 1H), 2,74 – 2,65 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,28 – 1,17 (м, 1H)	FA: m/z = 576,3 (M+H)
I-79	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,86 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,47 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 2H), 7,37 (с, 2H), 7,33 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H),	FA: m/z = 507,2 (M+H)

	4,88 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 2,39 – 2,24 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,26 (дт, *J* = 12,6, 9,2 Гц, 1H)	
I-87	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,82 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,50 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,40 – 7,22 (м, 6H), 6,49 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,87 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,72 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,48 – 4,36 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,06 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,76 (дд, *J* = 12,8, 5,8 Гц, 1H), 3,69 (дд, *J* = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 1H), 1,12 (дт, *J* = 12,9, 8,8 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 489,4 (M+H)
I-236	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,86 (с, 1H), 8,79 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 7,64 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,50 (м, 2H), 7,50 – 7,41 (м, 3H), 7,33 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,91 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,78 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,06 (дд, *J* = 9,7, 6,3 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J* = 9,7, 6,5 Гц, 1H), 3,83 (дд, *J* = 13,2, 5,9 Гц, 1H), 3,72 (дд, *J* = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 2,35 – 2,13 (м, 2H), 1,18 (дт, *J* = 12,1, 8,8 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 508,9 (M+H)

I-158	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,21 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,96 (дд, *J* = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (м, 2H), 7,51 – 7,38 (м, 2H), 7,36 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,60 (тд, *J* = 8,2, 6,0 Гц, 1H), 4,27 – 4,15 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 2,60 – 2,47 (м, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H), 1,40 (дт, *J* = 13,3, 8,6 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 509,4 (M+H)
I-134	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,16 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,54 – 7,46 (м, 3H), 7,43 (дд, *J* = 8,4, 6,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,55 (м, 1H), 4,25 – 4,16 (м, 2H), 3,99 – 3,92 (м, 2H), 2,58 – 2,47 (м, 1H), 2,43 – 2,33 (м, 1H), 1,40 (дт, *J* = 13,3, 8,6 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 475,4 (M+H)
I-150	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,44 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,33 – 2,10 (м, 2H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,48 – 1,38 (м, 1H), 1,34 – 1,26 (м, 1H), 0,82 – 0,76 (м, 2H), 0,67 – 0,60 (м, 2H)	FA: *m/z* = 527,1 (M+H)
I-144	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 – 7,11 (м, 10H), 4,81 – 4,70 (м, 1H), 4,22 – 4,10 (м, 5H), 3,99 (с, 2H), 2,54 – 2,42 (м, 1H), 2,30 – 2,08 (м, 2H), 1,93 – 1,81 (м, 1H), 1,46 – 1,34	FA: *m/z* = 579,4 (M+H)

	(м, 1H)	
I-218	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,55 – 2,46 (м, 1H), 2,32 – 2,10 (м, 2H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,48 – 1,38 (м, 1H)	FA: *m/z* = 479,1 (M+H)
I-172	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,53 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 2,57 – 2,44 (м, 1H), 2,33 – 2,10 (м, 2H), 2,06 – 1,86 (м, 2H), 1,83 – 1,56 (м, 4H), 1,49 – 1,37 (м, 2H), 1,33 – 0,96 (м, 5H)	FA: *m/z* = 545,1 (M+H)
I-226	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,99 (кв., *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 2,56 – 2,46 (м, 1H), 2,32 – 2,11 (м, 2H), 1,95 – 1,86 (м, 1H), 1,48 – 1,38 (м, 4H)	FA: *m/z* = 477,1 (M+H)
I-242	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,87 – 4,77 (м, 1H), 4,25 – 4,12 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,32 – 2,11 (м, 2H), 1,96 – 1,86 (м, 1H), 1,50 – 1,39 (м, 1H)	FA: *m/z* = 475,1 (M+H)
I-215	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,91 – 7,84 (м,	FA: *m/z* = 537,4

	2H), 7,74 – 7,65 (м, 2H), 7,60 – 7,52 (м, 2H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,33 – 2,10 (м, 2H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,52 – 1,39 (м, 1H)	(M+H)
I-56	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,43 – 7,23 (м, 5H), 5,93 (с, 1H), 4,87 – 4,73 (м, 1H), 4,25 – 4,09 (м, 3H), 2,57 – 2,42 (м, 1H), 2,31 – 2,09 (м, 2H), 1,95 – 1,82 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H)	FA: *m/z* = 539,0 (M+H)
I-211	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,32 – 2,11 (м, 2H), 1,96 – 1,85 (м, 1H), 1,49 – 1,37 (м, 1H)	FA: *m/z* = 463,2 (M+H)
I-228	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,93 (т, *J* = 13,1 Гц, 2H), 2,79 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,58 – 2,47 (м, 1H), 2,36 – 2,11 (м, 4H), 1,96 – 1,87 (м, 1H), 1,49 – 1,39 (м, 1H)	FA: *m/z* = 518,1 (M+H)
I-224	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 3,66 (с, 2H), 2,65 (т, *J* = 11,4 Гц, 2H), 2,57 – 2,45 (м,	FA: *m/z* = 532,2 (M+H)

	2H), 2,34 – 2,12 (м, 2H), 1,96 – 1,71 (м, 6H), 1,50 – 1,37 (м, 1H)	
I-117a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,15 (м, 4H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,29 – 4,10 (м, 4H), 2,54 – 2,43 (м, 1H), 2,32 – 2,09 (м, 2H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,47 – 1,35 (м, 1H)	FA: *m/z* = 539,1 (M+H)
I-117b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,33 – 7,15 (м, 4H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 4,30 – 4,09 (м, 4H), 2,55 – 2,43 (м, 1H), 2,31 – 2,09 (м, 2H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,48 – 1,35 (м, 1H)	FA: *m/z* = 540,1 (M+H)
I-117	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,33 – 7,15 (м, 4H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 4,30 – 4,06 (м, 4H), 2,54 – 2,43 (м, 1H), 2,31 – 2,09 (м, 2H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,47 – 1,35 (м, 1H)	FA: *m/z* = 537,4 (M+H)
I-106a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 – 7,08 (м, 5H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,27 – 4,10 (м, 4H), 2,54 – 2,44 (м, 1H), 2,31 – 2,09 (м, 2H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,47 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 503,1 (M+H)

I-106b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,34 – 7,15 (м, 5H), 4,85 – 4,73 (м, 1H), 4,28 – 4,11 (м, 4H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,31 – 2,10 (м, 2H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,49 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 503,4 (M+H)
I-106	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 – 7,16 (м, 5H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,28 – 4,10 (м, 4H), 2,54 – 2,43 (м, 1H), 2,31 – 2,09 (м, 2H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,47 – 1,35 (м, 1H)	FA: *m/z* = 503,3 (M+H)
I-59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 3H), 7,33 – 7,21 (м, 2H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,63 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,6, 6,1 Гц, 1H), 4,03 – 3,88 (м, 4H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 1H)	FA: *m/z* = 569,1 (M+H)
I-52	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,47 – 7,41 (м, 3H), 7,41 – 7,36 (м, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц,	FA: *m/z* = 582,9 (M+H)

	1H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,12 – 4,05 (м, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (дд, *J* = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,91 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,26 (м, 1H)	
I-20a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,33 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,20 (тт, *J* = 15,9, 7,8 Гц, 2H), 4,07 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H), 2,74 – 2,62 (м, 1H), 2,57 – 2,42 (м, 2H), 2,32 – 2,22 (м, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 2,11 – 1,84 (м, 3H), 1,42 (дт, *J* = 12,6, 9,2 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 579,4 (M+H)
I-20b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,64 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,41 (м, 1H), 7,35 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (ддд, *J* = 7,9, 2,0, 1,1 Гц, 1H), 4,69 (д.кв., *J* = 16,2, 8,3 Гц, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,90 (м, 4H), 3,20 – 3,12 (м, 1H), 2,74 – 2,64 (м, 1H), 2,39 (дт, *J* = 12,6, 7,5 Гц, 1H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,99 – 1,82 (м, 3H), 1,79 – 1,69 (м, 1H), 1,62 –	FA: *m/z* = 579,4 (M+H)

	1,50 (м, 1H), 1,36 – 1,19 (м, 2H)	
I-49	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50 – 7,41 (м, 3H), 7,41 – 7,28 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 4,90 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,80 – 4,67 (м, 1H), 4,59 (т, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,10 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 3,47 – 3,35 (м, 2H), 2,66 – 2,56 (м, 1H), 2,45 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 2,02 – 1,92 (м, 1H), 1,84 – 1,74 (м, 1H), 1,44 – 1,35 (м, 1H)	FA: *m/z* = 619,2 (M+H)
I-67	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,33 (м, 5H), 4,89 (дд, *J* = 4,5, 0,8 Гц, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 4,66 – 4,53 (м, 2H), 4,13 – 4,04 (м, 1H), 4,01 – 3,90 (м, 2H), 3,44 – 3,34 (м, 1H), 3,21 – 3,10 (м, 1H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,34 – 1,21 (м, 1H)	FA: *m/z* = 601,2 (M+H)
I-89	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 7,49 – 7,39 (уш.с, 2H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 7,28 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H),	FA: *m/z* = 542,9 (M+H)

	7,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,61 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,99 – 3,88 (м, 4H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 2,15 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,32 – 1,19 (м, 1H)	
I-111	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (с, 2H), 8,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,48 – 7,38 (уш.с, 2H), 7,19 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,01 (т, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,99 – 3,86 (м, 4H), 2,56 (кв., *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,34 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H), 1,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H)	FA: *m/z* = 531,1 (M+H)
I-45	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,63 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,48 – 7,38 (уш.с, 2H), 7,16 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,07 – 6,96 (м, 3H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,99 – 3,91 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,35 – 2,20 (м, 4H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 1,98 – 1,89 (м, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 1H)	FA: *m/z* = 517,1 (M+H)

I-123	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,49 – 7,38 (уш.с, 2H), 7,21 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,88 – 6,80 (м, 2H), 6,77 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,62 (м, 1H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 4,00 – 3,88 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,29 (дд, *J* = 12,9, 7,7 Гц, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 1H)	FA: *m/z* = 519,1 (M+H)
I-115	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 7,54 – 7,39 (уш.с, 2H), 7,39 – 7,29 (м, 4H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 7,08 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,79 – 4,62 (уш.с, 1H), 4,50 – 4,37 (м, 1H), 4,06 (дд, *J* = 9,7, 6,2 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,77 (дд, *J* = 12,7, 5,8 Гц, 1H), 3,69 (т, *J* = 4,6 Гц, 1H), 2,28 (дт, *J* = 12,6, 8,4 Гц, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,13 (дт, *J* = 12,6, 8,8 Гц, 1H)	FA: *m/z* = 505,4 (M+H)
I-60	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 – 7,38 (уш. с., 2H), 7,18 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,12 – 6,96 (м, 3H),	FA: *m/z* = 503,1 (M+H)

	4,89 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,5, 6,1 Гц, 1H), 4,00 – 3,87 (м, 3H), 2,36 – 2,20 (м, 4H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,18 (м, 1H)	
I-70	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 – 7,36 (м, 3H), 7,36 – 7,28 (м, 3H), 4,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,62 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 4,03 – 3,88 (м, 4H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 1,95 (с, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 1H)	FA: *m/z* = 513,2 (M+H)
I-104	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,09 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,08 (м, 3H), 3,92 (с, 2H), 2,56 (с, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,25 – 2,11 (м, 1H), 2,10 – 1,98 (м, 1H), 1,88 – 1,69 (м, 1H), 1,32 (м, 1H).	FA: *m/z* = 557,2 (M+H)
I-167	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,25 – 7,14 (м, 3H), 7,10 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,89 – 4,74 (м, 2H), 4,29 – 4,12 (м, 4H), 4,08 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,15	FA: *m/z* = 544,3 (M+H)

	– 3,09 (м, 2H), 3,09 – 3,00 (м, 3H), 2,56 – 2,46 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 1H), 1,53 – 1,36 (м, 1H).	
I-91	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,30 (дд, *J* = 8,8, 7,4 Гц, 2H), 7,01 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,96 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,35 – 3,99 (м, 4H), 2,57 – 2,46 (м, 1H), 2,33 – 2,25 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 2,00 – 1,85 (м, 1H), 1,54 – 1,36 (м, 1H).	FA: *m/z* = 504,8 (M+H)
I-61		FA: *m/z* = 540,8 (M+H)
I-193		FA: *m/z* = 480,9 (M+H)
I-155		FA: *m/z* = 556,8 (M+H)
I-173		FA: *m/z* = 510,9 (M+H)
I-210		FA: *m/z* = 523,8 (M+H)
I-185		FA: *m/z* = 513,9 (M+H)

I-113		FA: *m/z* = 554,8 (M+H)
I-84		FA: *m/z* = 540,8 (M+H)
I-81		FA: *m/z* = 534,8 (M+H)
I-204		FA: *m/z* = 493,9 (M+H)
I-192		FA: *m/z* = 529,3 (M+H)
I-241		FA: *m/z* = 573,3 (M+H)
I-222		FA: *m/z* = 518,3 (M+H)
I-219		FA: *m/z* = 480,3 (M+H)
I-187		FA: *m/z* = 530,1 (M+H)
I-225		FA: *m/z* = 510,3 (M+H)
I-168		FA: *m/z* =

		550,1 (M+H)
I-324	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,27 – 7,11 (м, 3H), 6,86 – 6,79 (м, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,29 – 4,12 (м, 4H), 4,00 – 3,91 (м, 1H), 3,22 – 3,11 (м, 1H), 2,87 – 2,76 (м, 1H), 2,56 – 2,42 (м, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,08 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 1H), 1,51 – 1,36 (м, 1H)	АА: *m/z* = 556,2 (M+H)
I-313	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,58 – 7,51 (м, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 1H), 7,31 – 7,25 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,28 – 4,09 (м, 4H), 4,02 – 3,90 (м, 1H), 3,26 – 3,13 (м, 1H), 2,97 – 2,84 (м, 1H), 2,57 – 2,43 (м, 4H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 1,96 – 1,81 (м, 1H), 1,49 – 1,32 (м, 1H)	АА: *m/z* = 570,2 (M+H)
I-301b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,83 – 7,75 (м, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 1H), 7,38 – 7,29 (м, 1H), 7,20 – 7,12 (м, 1H), 6,94 – 6,85 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,28 – 4,09 (м, 4H), 3,96 (д, *J* = 12,1, 7,6, 5,1 Гц, 1H), 3,04 – 2,84 (м, 2H), 2,61 – 2,45 (м, 1H), 2,34 – 2,22 (м, 1H), 2,17	АА: *m/z* = 565,1 (M+H)

	(м, 1H), 1,99 – 1,85 (м, 1H), 1,53 – 1,37 (м, 1H)	
I-301a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 1H), 7,62 – 7,51 (м, 1H), 7,37 – 7,29 (м, 1H), 7,23 – 7,11 (м, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,30 – 4,09 (м, 3H), 4,04 – 3,91 (м, 1H), 3,04 – 2,83 (м, 2H), 2,59 – 2,44 (м, 1H), 2,33 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,12 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,49 – 1,39 (м, 1H)	АА: *m/z* = 565,1 (М+Н)
I-301	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 1H), 7,38 – 7,29 (м, 1H), 7,21 – 7,11 (м, 1H), 6,98 – 6,81 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,86 – 4,77 (м, 1H), 4,28 – 4,08 (м, 4H), 4,04 – 3,91 (м, 1H), 3,04 – 2,84 (м, 2H), 2,60 – 2,45 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,50 – 1,39 (м, 1H)	АА: *m/z* = 565,1 (М+Н)
I-289b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,79 – 7,73 (м, 1H), 7,62 – 7,58 (м, 1H), 7,54 – 7,48 (м, 1H), 7,12 – 6,99 (м, 1H), 6,08 – 5,95 (м, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,34 – 4,07 (м, 5H), 2,59 – 2,46 (м, 1H),	АА: *m/z* = 601,1 (М+Н)

	2,33 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,13 (м, 1H), 2,01 – 1,86 (м, 1H), 1,52 – 1,39 (м, 1H)	
I-289a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 1H), 7,63 – 7,57 (м, 1H), 7,57 – 7,47 (м, 1H), 7,10 – 7,01 (м, 1H), 6,06 – 5,97 (м, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,35 – 4,08 (м, 5H), 2,59 – 2,46 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 2,00 – 1,87 (м, 1H), 1,52 – 1,37 (м, 1H)	AA: m/z = 601,1 (M+H)
I-289	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,84 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 1H), 7,61 – 7,55 (м, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,03 – 5,95 (м, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,32 – 4,05 (м, 5H), 2,58 – 2,43 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,49 – 1,37 (м, 1H)	AA: m/z = 601,1 (M+H)
I-254b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,82 – 7,74 (м, 1H), 7,59 – 7,52 (м, 1H), 7,26 – 7,12 (м, 3H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 4,28 – 4,07 (м, 4H), 4,00 – 3,89 (м, 1H), 3,10 – 2,97 (м, 1H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,60 – 2,47 (м, 1H), 2,34 –	FA: m/z = 531,6 (M+H)

	2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 1H), 1,51 – 1,37 (м, 1H)	
I-254a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,82 – 7,75 (м, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 1H), 7,25 – 7,12 (м, 3H), 6,95 – 6,88 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 4,28 – 4,07 (м, 4H), 4,00 – 3,89 (м, 1H), 3,10 – 2,98 (м, 1H), 2,94 – 2,82 (м, 1H), 2,58 – 2,46 (м, 1H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,12 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,50 – 1,37 (м, 1H)	FA: *m/z* = 531,5 (M+H)
I-254	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,69 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 1H), 7,56 – 7,51 (м, 1H), 7,25 – 7,09 (м, 3H), 6,93 – 6,86 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,27 – 4,05 (м, 4H), 3,98 – 3,88 (м, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 1H), 2,92 – 2,80 (м, 1H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,49 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 531,1 (M+H)
I-257a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24 – 7,14 (м, 2H), 6,77 – 6,69 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,25 – 4,09 (м, 4H), 3,98 – 3,85 (м, 1H), 3,15 – 2,98 (м, 1H), 2,86 –	AA: *m/z* = 579,1 (M+H)

	2,71 (м, 1H), 2,56 – 2,42 (м, 4H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,46 – 1,33 (м, 1H)	
I-308	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,72 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28 – 8,17 (м, 1H), 8,04 – 7,97 (м, 1H), 7,60 – 7,53 (м, 1H), 7,40 – 7,24 (м, 3H), 7,01 – 6,93 (м, 1H), 5,14 – 5,04 (м, 1H), 4,51 – 4,40 (м, 1H), 4,19 – 4,08 (м, 1H), 4,04 – 3,94 (м, 1H), 3,70 – 3,55 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,53 – 2,39 (м, 1H), 2,19 – 2,01 (м, 2H), 1,96 – 1,82 (м, 1H), 1,44 – 1,32 (м, 1H)	FA: *m/z* = 451,5 (M+H)
I-304	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,35 – 7,17 (м, 4H), 6,93 – 6,85 (м, 1H), 4,99 – 4,93 (м, 1H), 4,83 – 4,71 (м, 1H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,25 – 4,08 (м, 3H), 3,85 – 3,75 (м, 1H), 2,58 – 2,41 (м, 4H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 1,96 – 1,81 (м, 1H), 1,48 – 1,33 (м, 1H)	FA: *m/z* = 563 (M-H)
I-284b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,00 – 4,93 (м, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,36 – 4,26 (м, 1H), 4,26 – 4,10 (м, 3H), 3,82 – 3,71 (м, 1H), 2,55 – 2,44 (м, 4H), 2,32 – 2,20 (м, 1H),	FA: *m/z* = 598 (M+H)

	2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,49 – 1,36 (м, 1H)	
I-284a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,01 – 4,91 (м, 1H), 4,81 – 4,70 (м, 1H), 4,36 – 4,27 (м, 1H), 4,25 – 4,10 (м, 3H), 3,81 – 3,72 (м, 1H), 2,56 – 2,42 (м, 4H), 2,32 – 2,19 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,48 – 1,34 (м, 1H)	FA: *m/z* = 600 (M+H)
I-335	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d4*) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,50 – 7,41 (м, 2H), 7,14 – 7,08 (м, 2H), 6,93 – 6,86 (м, 1H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 4,32 – 4,24 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 2,93 – 2,74 (м, 2H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,08 (м, 2H), 1,99 – 1,71 (м, 4H), 1,44 – 1,36 (м, 1H)	FA: *m/z* = 563,5 (M+H)
I-335a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d4*) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,52 – 7,44 (м, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 6,95 – 6,90 (м, 1H), 4,85 – 4,77 (м, 1H), 4,33 – 4,27 (м, 1H), 4,26 – 4,14 (м, 3H), 2,92 – 2,79 (м, 2H), 2,57 – 2,47 (м, 1H), 2,33 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,12 (м, 2H), 2,01 – 1,78 (м, 4H), 1,49 – 1,39 (м, 1H)	FA: *m/z* = 563 (M+H)
I-335b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d4*) δ 8,70 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,51 – 7,44	FA: *m/z* = 563 (M+H)

	(м, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 6,95 – 6,89 (м, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,33 – 4,28 (м, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 3H), 2,95 – 2,78 (м, 2H), 2,58 – 2,47 (м, 1H), 2,33 – 2,24 (м, 1H), 2,21 – 2,11 (м, 2H), 2,02 – 1,75 (м, 4H), 1,50 – 1,39 (м, 1H)	
I-309	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d4*) δ 8,73 – 8,68 (м, 1H), 8,58 – 8,53 (м, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 1H), 6,85 – 6,77 (м, 1H), 5,93 – 5,86 (м, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,26 – 4,01 (м, 7H), 2,56 – 2,44 (м, 4H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 4H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H)	АА: *m/z* = 549,2 (М+Н)
I-296	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d4*) δ 8,72 – 8,66 (м, 1H), 8,58 – 8,52 (м, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 1H), 6,72 – 6,65 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 4,24 – 3,90 (м, 6H), 2,56 – 2,43 (м, 4H), 2,31 – 2,19 (м, 4H), 2,17 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H)	АА: *m/z* = 549,1 (М+Н)
I-227	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,44 – 7,39 (м, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 3H), 7,25 – 7,19 (м, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,27 – 4,15 (м, 3H), 3,09 – 2,99 (м, 1H), 2,66 – 2,46 (м, 3H), 2,32 – 2,24 (м, 1H), 2,21 –	АА: *m/z* = 592,1 (М+Н)

	2,03 (м, 7H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,52 – 1,39 (м, 1H)	
I-38	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,87 – 7,84 (м, 1H), 7,59 – 7,56 (м, 1H), 7,55 – 7,51 (м, 1H), 7,43 – 7,38 (м, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 1H), 7,27 – 7,22 (м, 1H), 4,82 – 4,73 (м, 1H), 4,26 – 4,15 (м, 3H), 3,11 – 3,01 (м, 2H), 2,64 – 2,56 (м, 1H), 2,55 – 2,46 (м, 1H), 2,40 – 2,32 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 1,96 – 1,85 (м, 3H), 1,46 – 1,37 (м, 1H)	AA: *m/z* = 578,1 (M+H)
I-27a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,84 – 7,79 (м, 1H), 7,67 – 7,62 (м, 1H), 7,62 – 7,57 (м, 1H), 7,44 – 7,40 (м, 1H), 7,40 – 7,36 (м, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 1H), 4,64 – 4,53 (м, 1H), 4,26 – 4,15 (м, 2H), 4,00 – 3,89 (м, 2H), 2,56 – 2,45 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,43 – 1,32 (м, 1H)	FA: *m/z* = 614,3 (M+H)
I-50	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,93 – 7,88 (м, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,40 – 7,24 (м, 3H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,26 – 4,15 (м, 3H), 2,57 – 2,46 (м, 1H), 2,32 – 2,22 (м, 1H), 2,21 – 2,12 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,74 – 1,63 (м, 1H), 1,49 – 1,38 (м, 1H), 0,68 – 0,48 (м, 4H)	FA: *m/z* = 579,1 (M+H)

I-99	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,83 – 8,72 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,65 – 7,61 (м, 1H), 7,61 – 7,52 (м, 3H), 7,29 – 7,21 (м, 1H), 7,11 – 7,03 (м, 1H), 4,81 – 4,70 (м, 1H), 4,25 – 4,02 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,62 – 3,45 (м, 1H), 2,51 – 2,39 (м, 1H), 2,32 – 2,22 (м, 1H), 1,65 – 1,33 (м, 2H)	FA: *m/z* = 633,4 (M+H)
I-62	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,83 – 8,72 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,65 – 7,61 (м, 1H), 7,61 – 7,52 (м, 3H), 7,29 – 7,21 (м, 1H), 7,11 – 7,03 (м, 1H), 4,81 – 4,70 (м, 1H), 4,25 – 4,02 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,62 – 3,45 (м, 1H), 2,51 – 2,39 (м, 1H), 2,32 – 2,22 (м, 1H), 1,65 – 1,33 (м, 2H)	FA: *m/z* = 615,1 (M+H)
I-101	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,64 – 8,59 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,40 – 7,33 (м, 1H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 4,26 – 4,12 (м, 2H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,51 – 2,39 (м, 1H), 2,32 – 2,22 (м, 1H), 1,65 – 1,47 (м, 2H), 1,44 – 1,32 (м, 1H)	FA: *m/z* = 587,2 (M+H)
I-337	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,72 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,71 – 7,61 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,38 – 4,28 (м, 2H), 4,17 (м, 5H), 3,33 (м, 1H), 2,49 (м, 4H), 2,27 (м, 1H), 2,23 – 2,10 (м, 1H), 1,91 – 1,84 (м, 1H), 1,41 (м,	AA: *m/z* = 603,0 (M+H)

	1H).	
I-320	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,85 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J* = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,58 (уш., 2H), 5,14 (с, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 3,12 – 2,99 (м, 2H), 2,92 – 2,79 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,06 – 1,97 (м, 1H), 1,53 – 1,39 (м, 1H).	АА: *m/z* = 581 (М+Н)
I-320a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,19 (м, 3H), 3,06 (м, 2H), 2,94 – 2,78 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,58 – 1,38 (м, 1H).	АА: m/z = 581 (М+Н)
I-320b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,25 – 4,12 (м, 3H), 3,11 – 3,03 (м, 2H), 2,93 – 2,75 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,34 – 2,24 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).	АА: m/z = 581 (М+Н)
I-278	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,90 (с, 1H), 8,68 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H),	АА: m/z = 597 (М+Н)

	7,63 (с, 1H), 7,24 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,44 – 4,25 (м, 3H), 4,09 (с, 1H), 4,02 – 3,94 (м, 1H), 3,07 (м, 2H), 2,93 – 2,76 (м, 2H), 2,59 – 2,45 (м, 2H), 1,62 – 1,50 (м, 1H).	
I-278a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,31 – 7,20 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,69 – 4,50 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 4,06 – 3,91 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H), 1,39 (м, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-278b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,17 – 3,04 (м, 2H), 2,95 – 2,75 (м, 2H), 2,56 – 2,47 (м, 1H), 2,38 (с, 1H), 1,45 – 1,34 (м, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-310	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,40 – 7,30 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,29 (дд, J = 12,5, 2,6 Гц, 1H), 5,15 (дд, J = 12,5, 1,9 Гц, 1H), 4,77 (кв., J = 8,0 Гц, 1H), 4,24 – 4,14 (м, 3H), 2,56 – 2,42 (м, 1H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H),	AA: m/z = 565(M+H)

	1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,49 – 1,35 (м, 1H).	
I-310a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,34 (с, 3H), 7,14 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,28 (дд, J = 12,5, 2,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 4,26 – 4,05 (м, 3H), 2,54 – 2,41 (м, 1H), 2,30 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,94 – 1,81 (м, 1H), 1,45 – 1,33 (м, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-310b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,40 – 7,27 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,28 (дд, J = 12,5, 2,2 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,81 – 4,72 (м, 1H), 4,22 – 4,08 (м, 3H), 2,55 – 2,36 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 1,93 – 1,81 (м, 1H), 1,48 – 1,34 (м, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-336	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,55 (с, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,22 – 4,05 (м, 4H), 3,46 – 3,36 (м, 1H), 2,96 – 2,84 (м, 2H), 2,53 – 2,40 (м, 1H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,41 – 1,30 (м, 1H).	AA: m/z = 698 (M+H)
I-327	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,91 (д, J =	AA: m/z = 599 (M+H)

	8,2 Гц, 1H), 7,72 – 7,63 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,84 – 4,71 (м, 1H), 4,25 – 4,07 (м, 3H), 2,53 – 2,38 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,18 – 2,05 (м, 1H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,49 – 1,42 (м, 1H).	
I-321	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,26 – 7,12 (м, 3H), 4,84 – 4,79 (м, 1H), 4,26 – 4,08 (м, 3H), 3,11 – 3,02 (м, 1H), 3,01 – 2,65 (м, 4H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,20 – 2,12 (м, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,49 – 1,39 (м, 1H).	АА: m/z = 578 (M+H)
I-318	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 – 8,46 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,23 (с, 3H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,24 – 4,09 (м, 3H), 3,18 – 2,91 (м, 4H), 2,56 – 2,47 (м, 1H), 2,34 – 2,22 (м, 1H), 2,19 – 2,11 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,92 – 1,85 (м, 1H), 1,44 – 1,40 (м, 1H).	АА: m/z = 544 (M+H)
I-331	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,70 – 8,60 (м, 2H), 8,55 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 7,8, 4,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,82 – 4,71 (м, 1H), 4,54 – 4,40 (м, 1H), 4,35 – 4,23 (м, 1H), 4,21 – 4,11 (м,	АА: m/z = 574 (M+H)

	3H), 2,52 – 2,49 (м, 3H), 2,49 – 2,42 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,17 – 2,12 (м, 1H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,50 – 1,36 (м, 1H).	
I-287	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,91 – 5,78 (м, 1H), 4,83 – 4,71 (м, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 4H), 3,98 – 3,85 (м, 1H), 3,09 – 2,98 (м, 1H), 2,90 – 2,82 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,52 – 2,44 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H).	АА: m/z = 566 (M+H)
I-287a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,90 – 5,76 (м, 1H), 4,80 – 4,69 (м, 1H), 4,25 – 4,08 (м, 4H), 3,97 – 3,88 (м, 1H), 3,10 – 2,99 (м, 1H), 2,91 – 2,77 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,51 – 2,45 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H).	АА: m/z = 566 (M+H)
I-287b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,55 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,81 – 5,68 (м, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 1H), 4,13 – 4,02 (м, 4H), 3,91 – 3,73 (м, 1H), 3,01 – 2,85 (м, 1H), 2,83 – 2,70 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,42 – 2,33 (м, 1H), 2,22 – 2,10 (м, 1H), 2,10 – 2,00 (м, 1H), 1,84 – 1,74 (м, 1H), 1,39 – 1,26 (м, 1H).	АА: m/z = 566 (M+H)

I-305	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 1H), 4,30 – 4,22 (м, 1H), 4,22 – 4,12 (м, 3H), 4,00 – 3,91 (м, 1H), 3,08 – 2,93 (м, 1H), 2,84 – 2,73 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,50 – 2,41 (м, 1H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,33 (м, 1H).	АА: m/z = 566(M+H)
I-305a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,31 – 4,24 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 3H), 4,04 – 3,92 (м, 1H), 3,07 – 2,95 (м, 1H), 2,85 – 2,75 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,53 – 2,44 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,85 (м, 1H), 1,48 – 1,35 (м, 1H).	АА: m/z = 566 (M+H)
I-305b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,31 – 4,24 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 3H), 4,04 – 3,92 (м, 1H), 3,07 – 2,95 (м, 1H), 2,85 – 2,75 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,53 – 2,44 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,48 – 1,37 (м, 1H).	АА: m/z = 566 (M+H)
I-315	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63	АА: m/z =

	(с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,37 – 7,26 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,83 – 4,71 (м, 1H), 4,32 – 4,24 (м, 1H), 4,23 – 4,10 (м, 3H), 4,06 – 3,94 (м, 1H), 3,27 – 3,17 (м, 1H), 3,08 – 2,98 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,51 – 2,42 (м, 1H), 2,29 – 2,22 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,44 – 1,35 (м, 1H).	620 (M+H)
I-275	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 4H), 4,01 – 3,88 (м, 1H), 3,13 – 3,03 (м, 1H), 2,92 – 2,79 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,53 – 2,45 (м, 1H), 2,34 – 2,24 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,81 (м, 1H), 1,47 – 1,35 (м, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-285	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,39 – 8,27 (м, 1H), 7,70 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,25 – 4,09 (м, 4H), 4,00 – 3,89 (м, 1H), 3,21 – 3,08 (м, 1H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,51 – 2,44 (м, 1H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,49 – 1,34 (м, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-285b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61	AA: m/z =

	(с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,32 (дд, *J* = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, *J* = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,83 – 4,68 (м, 1H), 4,29 – 4,09 (м, 4H), 4,03 – 3,85 (м, 1H), 3,19 – 3,02 (м, 1H), 2,96 – 2,86 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,52 – 2,42 (м, 1H), 2,28 – 2,19 (м, 1H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 1,95 – 1,77 (м, 1H), 1,47 – 1,33 (м, 1H).	546 (M+H)
I-285a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,34 (дд, *J* = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,83 – 4,69 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 4H), 4,02 – 3,91 (м, 1H), 3,22 – 3,08 (м, 1H), 2,99 – 2,88 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,52 – 2,45 (м, 1H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,93 – 1,84 (м, 1H), 1,50 – 1,36 (м, 1H).	АА: m/z = 546 (M+H)
I-342	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,05 (дд, *J* = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 – 7,57 (м, 2H), 7,51 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 2H), 4,26 – 4,14 (м, 3H), 2,55 – 2,45 (м, 1H), 2,35 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,96 – 1,87	АА: m/z = 545 (M+H)

	(м, 1H), 1,52 – 1,38 (м, 1H).	
I-269	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,82 – 4,67 (м, 1H), 4,28 – 4,12 (м, 4H), 3,98 – 3,84 (м, 1H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,51 – 2,42 (м, 1H), 2,30 – 2,21 (м, 1H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 1,92 – 1,82 (м, 1H), 1,48 – 1,32 (м, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,26 – 4,09 (м, 4H), 3,94 – 3,84 (м, 1H), 2,99 – 2,85 (м, 2H), 2,75 – 2,67 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,52 – 2,41 (м, 1H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 2,21 – 2,08 (м, 1H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,47 – 1,32 (м, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (дд, J = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,28 – 4,13 (м, 4H), 3,98 – 3,87 (м, 1H), 3,02 – 2,89 (м, 2H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,52 – 2,42 (м, 1H), 2,33 –	AA: m/z = 551 (M+H)

	2,20 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,97 – 1,84 (м, 1H), 1,49 – 1,36 (м, 1H).	
I-2	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,25 – 4,15 (м, 3H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,96 – 1,84 (м, 1H), 1,49 – 1,38 (м, 1H).	АА: m/z = 574 (M+H)
I-36	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,54 (уш., 2H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 3H), 5,55 (с, 1H), 4,84 – 4,77 (м, 1H), 4,25 – 4,12 (м, 3H), 2,57 – 2,45 (м, 1H), 2,33 – 2,23 (м, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 1,91 (дд, J = 13,7, 7,4 Гц, 1H), 1,51 – 1,38 (м, 1H).	АА: m/z = 538 (M+H)
I-31	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 14,9, 7,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 4,00 – 3,85 (м, 2H), 3,27 (дд, J = 17,4, 9,7 Гц, 3H), 2,78 (дт, J = 13,3, 6,8 Гц, 1H), 2,50 (дт, J = 22,7, 8,9 Гц, 2H), 2,38 (дд, J =	АА: m/z = 594 (M+H)

	8,9, 4,6 Гц, 1H), 2,03 (д, *J* = 19,0 Гц, 2H), 1,44 – 1,29 (м, 1H).	
I-151b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 – 7,29 (м, 3H), 6,10 (с, 1H), 4,87 – 4,72 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 3H), 2,57 – 2,46 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,22 – 2,12 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,44 (дт, *J* = 13,0, 9,2 Гц, 1H).	АА: m/z = 539,1 (M+H)
I-151a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 – 7,30 (м, 3H), 6,10 (с, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,19 (кв.д., *J* = 9,8, 6,0 Гц, 3H), 2,58 – 2,44 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,12 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,45 (дт, *J* = 13,0, 9,2 Гц, 1H).	АА: m/z = 539,1 (M+H)
I-151	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 – 7,30 (м, 3H), 6,10 (с, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,19 (кв.д., *J* = 9,8, 6,0 Гц, 3H), 2,58 – 2,44 (м, 1H), 2,34 – 2,23 (м, 1H), 2,21 – 2,12 (м, 1H), 1,99– 1,87 (м, 1H), 1,45 (дт, *J* = 13,0, 9,2 Гц, 1H).	АА: m/z = 539,1 (M+H)
I-95	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,54 – 7,44 (м, 1H), 7,43 – 7,31 (м, 3H), 5,11 (с, 1H), 4,81 (дд, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,30 – 4,07 (м, 3H), 2,55 – 2,47	АА: m/z = 586,1 (M+H)

	(м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,33 – 2,08 (м, 2H), 1,91 (ддд, *J* = 13,4, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 1,49 – 1,32 (м, 1H).	
I-2a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J* = 8,0, 3,6 Гц, 2H), 7,35 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,86 – 4,70 (м, 1H), 4,28 – 4,10 (м, 3H), 2,57 – 2,41 (м, 1H), 2,21 (дд, *J* = 46,9, 5,5 Гц, 2H), 1,92 (дт, *J* = 15,2, 7,0 Гц, 1H), 1,53 – 1,35 (м, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)
I-2b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J* = 8,0, 3,6 Гц, 2H), 7,35 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,86 – 4,70 (м, 1H), 4,28 – 4,10 (м, 3H), 2,59 – 2,41 (м, 1H), 2,21 (дд, *J* = 46,9, 5,5 Гц, 2H), 1,92 (дт, *J* = 15,2, 7,0 Гц, 1H), 1,53 – 1,35 (м, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)
I-174	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,58 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,28 – 4,11 (м, 3H), 4,00 (дд, *J* = 11,3, 3,7 Гц, 1H), 3,92 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,45 – 3,35 (м, 2H), 2,58 – 2,45 (м, 1H), 2,28 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,17 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 1,92 (т, *J* = 11,2 Гц, 3H), 1,52 – 1,34 (м, 3H).	AA: m/z = 547,1 (M+H)

I-195	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,81 (дд, *J* = 16,0, 7,9 Гц, 1H), 4,52 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,27 – 4,10 (м, 3H), 2,58 – 2,46 (м, 1H), 2,27 (дт, *J* = 13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,17 (ддд, *J* = 12,1, 7,5, 4,3 Гц, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 2H), 1,44 (дт, *J* = 12,8, 9,2 Гц, 1H), 1,01 (дд, *J* = 27,3, 6,7 Гц, 3H), 0,86 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H).	AA: m/z = 505,1 (M+H)
I-54	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 7,8, 1,1 Гц, 2H), 7,68 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 4,80 (дд, *J* = 19,9, 12,0 Гц, 1H), 4,27 – 4,15 (м, 3H), 2,50 (т, *J* = 15,3 Гц, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,17 (с, 1H), 1,93 (с, 4H), 1,45 (с, 1H).	AA: m/z = 598,0 (M+H)
I-1a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,67 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,44 (дд, *J* = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 4,59 (дд, *J* = 14,6, 8,4 Гц, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 2H), 3,98 – 3,88 (м, 2H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,38 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,38 (дт, *J* = 13,1, 8,7 Гц, 1H).	AA: m/z = 614,0 (M+H)
I-1b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,67 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,44 (дд, *J* = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 4,59	AA: m/z = 614,0 (M+H)

	(дд, *J* = 14,6, 8,4 Гц, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 2H), 3,98 – 3,88 (м, 2H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,38 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,36 (дт, *J* = 13,1, 8,7 Гц, 1H).	
I-21	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,29 (д, *J* = 3,3, 0,6 Гц, 1H), 6,22 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 4,27 – 4,13 (м, 3H), 2,59 – 2,44 (м, 1H), 2,27 (дт, *J* = 14,5, 7,2 Гц, 1H), 2,22 – 2,13 (м, 1H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,44 (дт, *J* = 12,9, 9,2 Гц, 1H).	AA: m/z = 529,1 (M+H)
I-29	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,87 – 7,75 (м, 2H), 7,71 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,18 (тт, *J* = 8,1, 4,2 Гц, 3H), 2,56 – 2,46 (м, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,43 (дт, *J* = 13,0, 9,2 Гц, 1H).	AA: m/z = 540,0 (M+H)
I-29a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,87 – 7,75 (м, 2H), 7,71 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,18 (тт, *J* = 8,1, 4,2 Гц, 3H), 2,56 – 2,46 (м, 1H), 2,34 – 2,21	AA: m/z = 540,1 (M+H)

	(м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 1,97 – 1,84 (м, 1H), 1,45 (дт, *J* = 13,0, 9,2 Гц, 1H).	
I-29b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,87 – 7,75 (м, 2H), 7,71 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,18 (тт, *J* = 8,1, 4,2 Гц, 3H), 2,56 – 2,46 (м, 1H), 2,34 – 2,21 (м, 1H), 2,20 – 2,05 (м, 1H), 1,97 – 1,84 (м, 1H), 1,41 (дт, *J* = 13,0, 9,2 Гц, 1H).	AA: m/z = 540,1 (M+H)
I-5	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,19 (тт, *J* = 15,8, 7,8 Гц, 3H), 2,55 – 2,42 (м, 1H), 2,27 (тд, *J* = 14,3, 5,7 Гц, 1H), 2,21 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 4H), 1,43 (ддд, *J* = 14,5, 9,2, 4,5 Гц, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-5a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,19 (тт, *J* = 15,8, 7,8 Гц, 3H), 2,55 – 2,42 (м, 1H), 2,27 (тд, *J* = 14,3, 5,7 Гц, 1H), 2,21 – 2,11 (м,	AA: m/z = 553,1 (M+H)

	1H), 1,98 – 1,83 (м, 4H), 1,47 (ддд, *J* = 14,5, 9,2, 4,5 Гц, 1H).	
I-5b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,19 (тт, *J* = 15,8, 7,8 Гц, 3H), 2,55 – 2,42 (м, 1H), 2,27 (тд, *J* = 14,3, 5,7 Гц, 1H), 2,21 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 4H), 1,46 (ддд, *J* = 14,5, 9,2, 4,5 Гц, 1H).	АА: m/z = 553,1 (M+H)
I-47	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,74 – 4,57 (м, 1H), 4,07 (ддд, *J* = 21,1, 9,0, 5,1 Гц, 3H), 2,46 – 2,32 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (тд, *J* = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 2,08 – 2,00 (м, 1H), 1,84 – 1,74 (м, 1H), 1,35 – 1,29 (м, 1H).	АА: m/z = 552,1 (M+H)
I-47a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,56 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,74 – 4,57 (м, 1H), 4,07 (ддд, *J* = 21,1, 9,0, 5,1 Гц, 3H), 2,46 – 2,32 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (тд,	АА: m/z = 552,1 (M+H)

	J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 2,08 – 2,00 (м, 1H), 1,84 – 1,74 (м, 1H), 1,35 – 1,27 (м, 1H).	
I-47b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,54 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,74 – 4,57 (м, 1H), 4,07 (ддд, *J* = 21,1, 9,0, 5,1 Гц, 3H), 2,46 – 2,32 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (тд, *J* = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 2,08 – 2,00 (м, 1H), 1,84 – 1,74 (м, 1H), 1,35 – 1,28 (м, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)
I-15	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,39 – 7,25 (м, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,81 (дд, *J* = 15,9, 7,9 Гц, 1H), 4,19 (кв.д., *J* = 9,8, 5,9 Гц, 3H), 2,58 – 2,45 (м, 1H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,19 – 2,10 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,47 – 1,38 (м, 1H).	AA: m/z = 572,1 (M+H)
I-3	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,25 (т, 1H), 4,85 – 4,72 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 3H), 2,56 – 2,43 (м, 1H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,95 – 1,85 (м, 4H), 1,42 (dtd, *J* = 12,8, 9,2, 3,4 Гц, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-3a	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с,	AA: m/z =

	1H), 8,55 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (дд, *J* = 8,0, 1,8 Гц, 2H), 7,23 (т, 1H), 4,84 – 4,71 (м, 1H), 4,24 – 4,03 (м, 3H), 2,55 – 2,41 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,99 – 1,78 (м, 4H), 1,40 (дт, *J* = 12,9, 9,2 Гц, 1H).	597,0 (M+H)
I-3b	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (дд, *J* = 8,0, 1,8 Гц, 2H), 7,23 (т, 1H), 4,84 – 4,71 (м, 1H), 4,24 – 4,03 (м, 3H), 2,55 – 2,41 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 1,98 – 1,79 (м, 4H), 1,43 (дт, *J* = 12,9, 9,2 Гц, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-153	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,78 – 4,66 (м, 1H), 4,17 – 4,06 (м, 3H), 2,48 – 2,33 (м, 1H), 2,24 – 2,18 (м, 1H), 2,16 (с, 6H), 2,12 – 2,02 (м, 1H), 1,81 (дд, *J* = 8,4, 4,8 Гц, 1H), 1,38 – 1,27 (м, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-2a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,0, 3,6 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,93	AA: m/z = 574,0 (M+H)

	(с, 1H), 4,86 – 4,70 (м, 1H), 4,28 – 4,10 (м, 3H), 2,57 – 2,41 (м, 1H), 2,21 (дд, J = 46,9, 5,5 Гц, 2H), 1,92 (дт, J = 15,2, 7,0 Гц, 1H), 1,53 – 1,35 (м, 1H).	
I-153a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,9, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,66 (м, 1H), 4,13 (кв.д., *J* = 9,8, 5,9 Гц, 3H), 2,51 – 2,40 (м, 1H), 2,30 – 2,15 (м, 7H), 2,09 (ддд, *J* = 19,0, 12,1, 7,4 Гц, 1H), 1,90 – 1,77 (м, 1H), 1,37 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-153b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,9, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,66 (м, 1H), 4,13 (кв.д., *J* = 9,8, 5,9 Гц, 3H), 2,51 – 2,40 (м, 1H), 2,30 – 2,15 (м, 7H), 2,09 (ддд, *J* = 19,0, 12,1, 7,4 Гц, 1H), 1,93 – 1,79 (м, 1H), 1,39 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-164	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 – 7,48 (м, 2H), 7,40 – 7,27 (м, 2H), 5,71 (с, 1H), 5,48 (с,	AA: m/z = 579,0 (M+H)

	1H), 4,82 (дд, *J* = 16,2, 8,0 Гц, 1H), 4,20 (кв.д., *J* = 9,9, 5,9 Гц, 3H), 2,59 – 2,47 (м, 1H), 2,33 – 2,24 (м, 1H), 2,18 (ддд, *J* = 12,8, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 1,92 (дд, *J* = 10,3, 5,0 Гц, 1H), 1,46 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	
I-36a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 – 7,33 (м, 3H), 5,55 (с, 1H), 4,81 (дд, *J* = 15,9, 8,0 Гц, 1H), 4,20 (кв.д., *J* = 9,9, 5,8 Гц, 3H), 2,57 – 2,45 (м, 1H), 2,29 (дт, *J* = 14,0, 7,0 Гц, 1H), 2,17 (ддд, *J* = 12,6, 11,2, 7,4 Гц, 1H), 1,96 – 1,82 (м, 1H), 1,50 – 1,38 (м, 1H).	AA: m/z = 538,1 (M+H)
I-36b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 – 7,33 (м, 3H), 5,55 (с, 1H), 4,81 (дд, *J* = 15,9, 8,0 Гц, 1H), 4,20 (кв.д., *J* = 9,9, 5,8 Гц, 3H), 2,57 – 2,45 (м, 1H), 2,29 (дт, *J* = 14,0, 7,0 Гц, 1H), 2,17 (ддд, *J* = 12,6, 11,2, 7,4 Гц, 1H), 1,94 – 1,80 (м, 1H), 1,48 – 1,39 (м, 1H).	AA: m/z = 538,1 (M+H)
I-17	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H),	AA: m/z = 583,0 (M+H)

	5,84 (с, 1H), 4,84 – 4,70 (м, 1H), 4,17 (кв.д., *J* = 9,8, 5,8 Гц, 3H), 2,56 – 2,42 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,13 (ддд, *J* = 14,4, 9,3, 5,6 Гц, 1H), 1,91 – 1,80 (м, 1H), 1,40 (дт, *J* = 12,9, 9,1 Гц, 1H).	
I-4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 – 7,29 (м, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 3H), 2,53 – 2,40 (м, 1H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,40 – 1,33 (м, 1H).	АА: m/z = 539,1 (M+H)
I-4a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 – 7,29 (м, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 3H), 2,53 – 2,40 (м, 2H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,44 – 1,36 (м, 1H).	АА: m/z = 539,1 (M+H)
I-4b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 – 7,29 (м, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 3H), 2,53 – 2,40 (м, 2H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,42 – 1,34 (м, 1H).	АА: m/z = 539,1 (M+H)
I-237	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,87 (с,	АА: m/z =

	1H), 8,65 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 5,96 (д, 1H), 5,84 (д, 1H) 4,90 – 4,82 (м, 1H), 4,29 – 4,17 (м, 3H), 2,48 (м, 1H) 2,36 (с, 3H), 2,35 – 2,28 (м, 1H), 2,25 – 2,18 (м, 1H), 2,04 – 1,93 (м, 1H), 1,54 – 1,46 (м, 1H).	493,1 (M+H)
I-231	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,84 – 7,79 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 3H), 2,56 – 2,44 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,17 (ддд, *J* = 12,4, 10,9, 7,1 Гц, 1H), 1,94 – 1,86 (м, 1H), 1,43 (дт, *J* = 13,0, 9,1 Гц, 1H).	AA: m/z = 479,1 (M+H)
I-51	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,19 (д, 2H), 7,12 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,76 (дд, *J* = 15,9, 7,9 Гц, 1H), 4,26 – 4,15 (м, 3H), 2,54 – 2,41 (м, 4H), 2,31 – 2,21 (м, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 1H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,37 (м, 1H).	AA: m/z = 537,1 (M+H)
I-73a	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,69 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,86 – 4,78 (м, 1H), 4,27 – 4,08 (м, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,56 – 2,47 (м, 1H), 2,31 – 2,23	AA: m/z = 597,0 (M+H)

	(м, 1H), 2,23 – 2,16 (м, 1H), 1,97 – 1,92 (м, 1H), 1,50 – 1,42 (м, 1H).	
I-73b	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,28 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,82 – 4,73 (м, 1H), 4,23 – 4,03 (м, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,52 – 2,42 (м, 1H), 2,27 – 2,19 (м, 1H), 2,19 – 2,11 (м, 1H), 1,93 – 1,88 (м, 1H), 1,46 – 1,37 (м, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-314		FA: m/z = 579,4 (M+H)
I-178	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (дд, *J* = 29,4, 15,7 Гц, 2H), 7,72 - 7,46 (м, 2H), 7,36 - 7,24 (м,3 H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 4,85 - 4,75 (м, 1H), 4,34 - 4,12 (м, 3H), 3,07 - 2,91 (м, 2H), 2,59 - 2,44 (м, 1H), 2,37 - 2,23 (м, 1H), 2,22 - 2,08 (м, 1H), 1,99 - 1,84 (м, 1H), 1,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,57 - 1,34 (м, 2H)	AA: m/z = 537,1 (M+H)
I-6	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,72 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 – 7,37 (м, 3H), 7,32 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,25 – 4,12 (м, 3H), 2,57 – 2,44 (м, 4H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,90 (ддд, *J* =	FA: m/z = 552,2 (M+H)

	20,4, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,49 – 1,39 (м, 1H)	
I-8	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,67 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,39 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,77 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,41 – 7,30 (м, 3H), 4,86 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,72 (т, *J* = 4,3 Гц, 1H), 4,51 – 4,39 (м, 1H), 4,13 – 4,02 (м, 2H), 4,00 – 3,93 (м, 1H), 3,78 (кв., *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,73 – 3,67 (м, 1H), 3,09 – 2,98 (м, 2H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 1,17 – 1,11 (м, 1H)	FA: m/z = 568,2 (M+H)
I-12	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 2H), 8,28 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,37 – 7,28 (м, 2H), 7,25 (дт, *J* = 6,6, 2,1 Гц, 1H), 4,88 (дд, *J* = 4,5, 1,2 Гц, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 3,99 – 3,88 (м, 2H), 3,13 – 2,70 (м, 2H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,11 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 1,95 (тд, *J* = 8,1, 3,7 Гц, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 4H), 1,31 – 1,22 (м, 1H)	FA: m/z = 552,3 (M+H)
I-14a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49 – 7,30 (уш.с, 2H), 7,37 – 7,25	

	(м, 3H), 5,13 (с, 1H), 4,85 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,70 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,47 (п, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,06 (дд, *J* = 9,8, 6,1 Гц, 1H), 3,96 (дд, *J* = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,83 - 3,74 (м, 1H), 3,70 (кв., *J* = 4,6 Гц, 1H), 2,77 - 2,54 (уш.с, 2H), 2,28 (дт, *J* = 12,7, 8,3 Гц, 1H), 2,23 - 2,12 (м, 1H), 1,16 (дт, *J* = 12,7, 8,8 Гц, 1H)	
I-14b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,59 - 8,36 (уш.с, 2H), 8,32 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 - 7,41 (уш.с, 2H), 7,41 - 7,30 (м, 3H), 5,29 (с, 1H), 4,95 - 4,81 (уш.с, 1H), 4,74 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (м, 1H), 4,07 (дд, *J* = 9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J* = 11,4, 6,7 Гц, 2H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 3,74 - 3,67 (м, 1H), 2,28 (дт, *J* = 12,6, 8,4 Гц, 1H), 2,23 - 2,14 (м, 1H), 1,19 - 1,14 (м, 1H)	
I-135	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (м, 2H), 4,88 (дд, *J* = 4,5, 1,0 Гц, 1H), 4,77 - 4,63 (м, 1H), 4,26 (кв., *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,09 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,90 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,31 (тд, *J* = 12,2, 7,7 Гц, 1H), 2,17 - 2,06	FA: m/z = 551,4 (M+H)

	(м, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,58 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,34 – 1,21 (м, 1H)	
I-347	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,60 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,82 – 4,70 (м, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 4H), 3,96 – 3,85 (м, 1H), 3,10 – 2,97 (м, 1H), 2,81 – 2,71 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,51 – 2,43 (м, 1H), 2,31 – 2,23 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,34 (м, 1H)	FA: *m/z* = 559,2 (M+H)
I-346	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,81 – 4,71 (м, 1H), 4,24 – 4,09 (м, 4H), 3,96 – 3,87 (м, 1H), 3,11 – 2,98 (м, 1H), 2,83 – 2,72 (м, 1H), 2,59 – 2,42 (м, 6H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,47 – 1,33 (м, 1H), 1,12 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H)	FA: *m/z* = 573,2 (M+H)
I-1	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 – 7,64 (м, 3H), 7,43 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,26 – 4,16 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,37 – 3,30 (м, 2H), 2,56 – 2,45 (м,	FA: *m/z* = 616,0 (M+H)

	1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,42 – 1,31 (м, 1H)	
I-29	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,89 – 7,80 (м, 2H), 7,71 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 3H), 2,52 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,22 – 2,12 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,43 (м, 1H)	
I-233	^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,67 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 3H), 7,12 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,75 – 5,58 (уш.с, 2H), 4,81 – 4,69 (м, 1H), 4,38 – 4,28 (м, 2H), 4,23 (дд, J = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,73 – 2,24 (м, 6H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 2,03 – 1,93 (м, 1H), 1,48 – 1,37 (м, 1H)	FA: m/z = 537,1 (M+H)
I-32a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 1H), 4,87 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 4H), 2,71 – 2,61 (м, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H), 2,35 – 2,24	FA: m/z = 545,5 (M+H)

	(м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H)	
I-32b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 1H), 4,87 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,89 (м, 4H), 2,71 – 2,61 (м, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H)	FA: m/z = 545,5 (M+H)
I-344	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,1, 0,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 1H), 4,53 – 4,44 (м, 1H), 4,43 – 4,34 (м, 2H), 4,33 – 4,27 (м, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,53 – 2,45 (м, 1H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,18 – 2,10 (м, 1H), 1,94 – 1,83 (м, 1H), 1,48 – 1,36 (м, 1H).	AA: m/z = 585,1 (M+H)
I-38a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,52 – 7,48 (м, 1H), 7,41 – 7,37	FA: m/z = 578,1 (M+H)

	(м, 1H), 7,33 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 4,82 – 4,73 (м, 1H), 4,24 – 4,09 (м, 3H), 3,21 – 3,06 (м, 2H), 2,71 – 2,60 (м, 1H), 2,55 – 2,34 (м, 2H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,20 – 2,08 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 3H), 1,46 – 1,35 (м, 1H)	
I-38b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,89 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,53 – 7,48 (м, 1H), 7,43 – 7,31 (м, 2H), 7,31 – 7,25 (м, 1H), 4,82 – 4,71 (м, 1H), 4,27 – 4,08 (м, 3H), 3,26 – 3,10 (м, 2H), 2,75 – 2,64 (м, 1H), 2,53 – 2,39 (м, 2H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,19 – 2,09 (м, 1H), 2,04 – 1,82 (м, 3H), 1,46 – 1,38 (м, 1H)	FA: m/z = 578,1 (M+H)
I-262	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,81 – 4,71 (м, 1H), 4,39 – 4,24 (м, 2H), 4,24 – 4,08 (м, 3H), 2,55 – 2,40 (м, 1H), 2,32 – 2,18 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,48 – 1,34 (м, 1H)	AA: m/z = 584,2 (M+H)
I-262a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 8,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,61	FA: m/z = 584,2 (M+H)

	(м, 1H), 4,31 – 4,14 (м, 2H), 4,08 (дд, *J* = 9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,01 – 3,88 (м, 2H), 3,73 – 3,59 (уш.с, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,16 – 2,07 (м, 1H), 1,95 – 1,84 (м, 1H), 1,78 – 1,66 (м, 1H), 1,33 – 1,20 (м, 1H)	
I-262b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (д, *J* = 6,1 Гц, 2H), 8,14 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,38 (м, 3H), 7,36 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,94 – 4,81 (уш.с, 1H), 4,74 – 4,61 (м, 1H), 4,30 – 4,14 (м, 2H), 4,13 – 4,03 (м, 1H), 4,00 – 3,86 (м, 2H), 3,80 – 3,56 (уш.с, 1H), 2,36 – 2,20 (м, 1H), 2,15 – 2,08 (м, 1H), 2,00 – 1,86 (м, 1H), 1,80 – 1,69 (м, 1H), 1,31 – 1,18 (м, 1H)	FA: *m/z* = 584,2 (M+H)
I-265	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 2H), 4,29 (д, *J* = 13,0 Гц, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 3H), 3,74 (дд, *J* = 12,9, 2,4 Гц, 1H), 2,55 – 2,45 (м, 4H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,90 (дт, *J* = 15,3, 7,7 Гц, 1H), 1,50 – 1,37 (м, 1H)	AA: *m/z* = 564,0 (M+H)
I-265a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,3 Гц,	AA: *m/z* = 564,0 (M+H)

	1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 2H), 4,29 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 3H), 3,74 (дд, *J* = 13,0, 3,3 Гц, 1H), 2,54 – 2,50 (м, 4H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,43 (дт, *J* = 12,8, 9,1 Гц, 1H)	
I-265b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 2H), 4,29 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 3H), 3,74 (дд, *J* = 13,2, 2,6 Гц, 1H), 2,54 – 2,48 (м, 4H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,42 (дт, *J* = 12,9, 9,1 Гц, 1H)	АА: *m/z* = 564,0 (М+Н)
I-345	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,64 (д, *J* = 3,6 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,18 (д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,38 – 5,28 (м, 1H), 5,02 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,98 – 4,88 (м, 1H), 4,37 – 4,25 (м, 2H), 4,20 (ддд, *J* = 11,4, 5,6, 3,0 Гц, 1H), 3,92 (тд, *J* = 11,4, 10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,15 – 3,02 (м, 1H), 2,84 – 2,73 (м, 1H), 2,71 – 2,62 (м, 1H), 2,60 – 2,54 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,43 – 2,33 (м, 1H), 2,11	FA: *m/z* = 792,9 (М+Н)

	(ддд, J = 14,1, 9,7, 7,1 Гц, 1H), 1,64 (дт, J = 12,5, 9,8 Гц, 1H)	
I-356	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,71 (с, 1 H) 8,58 (с, 1 H) 8,30 (с, 1 H) 7,42 (д, J=1,00 Гц, 1 H) 5,94 (с, 1 H) 4,73 - 4,85 (м, 1 H) 4,31 - 4,39 (м, 1 H) 3,95 - 4,23 (м, 6 H) 2,45 - 2,57 (м, 4 H) 2,24 - 2,32 (м, 1 H) 2,20 (с, 3 H) 2,13 (с, 3 H) 1,86 - 1,97 (м, 1 H) 1,43 (м, 1 H)	АА: m/z = 563,1 (M+H)
I-356a	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,70 (с, 1 H) 8,55 (с, 1 H) 7,37 (с, 1 H) 5,87 (с, 1 H) 4,73 - 4,84 (м, 1 H) 4,26 - 4,32 (м, 1 H) 4,13 - 4,23 (м, 3 H) 3,91 - 4,12 (м, 4 H) 2,44 - 2,55 (м, 4 H) 2,26 (м, 1 H) 2,12 - 2,18 (м, 4 H) 2,08 (с, 3 H) 1,86 - 1,98 (м, 1 H) 1,41 (м, 1 H)	АА: m/z = 563,1 (M+H)
I-356b	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,69 (с, 1 H) 8,54 (с, 1 H) 7,35 (с, 1 H) 5,85 (с, 1 H) 4,77 (кв., J=7,91 Гц, 1 H) 4,23 - 4,31 (м, 1 H) 4,11 - 4,20 (м, 3 H) 3,91 - 4,11 (м, 4 H) 2,45 - 2,54 (м, 4 H) 2,25 (м, 1 H) 2,10 - 2,16 (м, 4 H) 2,07 (с, 3 H) 1,84 - 1,95(м, 1 H) 1,41 (м, 1 H)	АА: m/z = 563,1 (M+H)
I-357	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,70 (с, 1 H) 8,59 (с, 1 H) 7,79 (с, 1 H) 7,56 (с, 1 H) 7,25 (с, 1 H) 7,13 - 7,18 (м, 1 H) 6,88 - 6,93 (м, 1 H) 5,89 (с, 1 H) 4,77 - 4,84 (м, 1 H)	АА: m/z = 565,1 (M+H)

	4,07 - 4,25 (м, 4 H) 3,88 - 3,97 (м, 1 H) 2,98 - 3,07 (м, 1 H) 2,81 - 2,91 (м, 1 H) 2,47 - 2,57 (м, 1 H) 2,23 - 2,33 (м, 1 H) 2,12 - 2,23 (м, 1 H) 1,88 - 2,04 (м, 1 H) 1,39 - 1,49 (м, 1 H)	
I-358	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,88 (с, 1 H) 8,57 - 8,60 (м, 1 H) 8,57 (с, 1 H) 8,03 - 8,10 (м, 1 H) 7,89 - 7,95 (м, 1 H) 7,75 - 7,84 (м, 3 H) 4,77 - 4,84 (м, 1 H) 4,15 - 4,26 (м, 3 H) 2,48 - 2,58 (м, 1 H) 2,42 (с, 3 H) 2,14 - 2,37 (м, 2 H) 1,89 - 2,03 (м, 1 H) 1,40 - 1,51 (м, 1 H)	AA: m/z = 574,1 (M+H)
I-359a	^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,32 (м, 2H), 7,04 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,90 - 4,86 (м, 1H), 4,73 - 4,61 (м, 1H), 4,43 (дд, J=2,4, 14,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,10 - 4,05 (м, 1H), 3,97 - 3,90 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,13 - 2,05 (м, 2H), 1,98 - 1,88 (м, 1H), 1,79 - 1,69 (м, 1H), 1,29 - 1,20 (м, 1H);	AA: m/z = 581,1 (M+H)
I-359b	^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47 - 7,37 (м, 3H), 7,36 - 7,32 (м, 2H), 7,05 - 7,02 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,73	FA: m/z = 581,1 (M+H)

	- 4,61 (м, 1H), 4,43 (дд, *J*=2,4, 14,7 Гц, 1H), 4,30 (д, *J*=14,3 Гц, 1H), 4,10 - 4,05 (м, 1H), 3,97 - 3,90 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 - 2,25 (м, 1H), 2,15 - 2,04 (м, 1H), 1,97 - 1,88 (м, 1H), 1,78 - 1,69 (м, 1H), 1,30 - 1,20 (м, 1H)	
I-360	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,82 (с, 1 H) 8,57 (с, 1 H) 7,61 (с, 1 H) 7,46 - 7,51 (м, 1 H) 7,34 - 7,40 (м, 1 H) 7,11 - 7,15 (м, 1 H) 4,76 - 4,85 (м, 1 H) 4,13 - 4,26 (м, 3 H) 3,81 - 3,92 (м, 2 H) 2,81 - 2,93 (м, 2 H) 2,42 - 2,56 (м, 4 H) 2,12 - 2,33 (м, 2 H) 2,00 (с, 1 H) 1,89 - 1,98 (м, 1 H) 1,35 - 1,53 (м, 1 H)	FA: *m/z* = 576,1 (M+H)
I-361	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,64 (уш.с, 1 H) 8,56 (с, 1 H) 7,39 (с, 1 H) 7,22 (с, 1 H) 7,27 (уш. т., *J*=54,59 Гц, 1 H) 7,06 - 7,19 (м, 1 H) 6,78 (д, *J*=8,53 Гц, 1 H) 6,01 (с, 1 H) 4,73 - 4,83 (m, 1 H) 4,09 - 4,25 (м, 4 H) 3,87 - 3,99 (м, 1 H) 3,05 - 3,27 (м, 1 H) 2,79 (уш. д., *J*=16,81 Гц, 1 H) 2,66 (с, 1 H) 2,39 - 2,56 (м, 1 H) 2,08 - 2,31 (м, 2 H) 1,84 - 1,97 (м, 1 H) 1,34 - 1,55 (м, 1 H)	FA: *m/z* = 615 (M+H)
I-362	^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,63 - 8,55 (м, 2H), 8,39 - 8,28 (м, 3H), 7,2 (уш. с., 2H), 7,46 (с, 1H), 7,29 - 7,22 (м, 2H), 6,71 (с,	FA: *m/z* = 579,1 (M+H)

	1H), 5,90 (с, 1H), 5,11 - 5,05 (м, 1H), 4,81 - 4,71 (м, 1H), 4,20 – 3,74 (м, 11H, протоны перекрываются уширенным пиком H2O), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,08 - 2,95 (м, 1H), 2,78 (уш.с, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 1H), 2,48 (м, 5H), 2,38 - 2,29 (м, 1H), 2,15 - 2,02 (м, 2H), 1,53 - 1,43 (м, 1H), 1,41 (д, *J*=7,3 Гц, 3H)	
I-363	^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 - 8,55 (м, 2H), 8,19 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,71 - 7,38 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,29 - 7,21 (м, 2H), 6,77 - 6,72 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,99 - 4,93 (м, 1H), 4,73 - 4,61 (м, 1H), 4,15 - 4,01 (м, 3H), 3,86 - 3,78 (м, 1H), 3,16 - 3,13 (м, 1H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,42 - 2,27 (м, 2H), 2,10 - 1,53 (м, 5H), 1,49 - 1,36 (м, 2H), 1,15 - 1,08 (м, 1H), 0,91 - 0,74 (м, 7H)	AA: *m/z* = 692,2(M+H)
I-364	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,62 (с, 1 H) 8,57 (с, 1 H) 7,29 (с, 1 H) 7,14 - 7,23 (м, 6 H) 6,74 (с, 1 H) 5,89 (с, 1 H) 5,05 - 5,12 (м, 1 H) 4,68 - 4,79 (м, 1 H) 4,12 - 4,25 (м, 3 H) 3,92 (тд, *J*=10,79, 3,76 Гц, 1 H) 3,60 (с, 2 H) 3,01 - 3,12 (м, 1 H) 2,74 - 2,84 (м, 1 H) 2,52 (с, 3 H) 2,37 - 2,49 (м, 2 H) 2,16 - 2,26 (м, 1 H) 1,89 - 2,00 (м, 4 H) 1,43 - 1,56	FA: *m/z* = 793,1 (M+H)

	(м, 1 H)	
I-365	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м.ч. 8,73 (с, 1 H) 8,60 (с, 1 H) 7,57 (с, 1 H) 7,45 (с, 1 H) 7,21 - 7,33 (м, 3 H) 6,06 (с, 1 H) 4,78 - 4,85 (м, 1 H) 4,11 - 4,26 (м, 3 H) 3,75 - 3,91 (м, 2 H) 3,02 - 3,16 (м, 1 H) 2,75 - 2,83 (м, 1 H) 2,48 - 2,57 (м, 1 H) 2,24 - 2,33 (м, 1 H) 2,13 - 2,22 (м, 1 H) 1,88 - 1,98 (м, 1 H) 1,40 - 1,50 (м, 1 H)	AA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-366	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1 H) 8,55 (с, 1 H) 7,37 (д, *J*=1,25 Гц, 1 H) 7,19 (с, 2 H) 6,82 (с, 1 H) 5,91 (с, 1 H) 4,90 - 4,98 (м, 2 H) 4,74 - 4,85 (м, 1 H) 4,65 (д, *J*=15,06 Гц, 1 H) 4,13 - 4,22 (м, 4 H) 3,87 - 3,94 (м, 1 H) 3,03 - 3,14 (м, 1 H) 2,75 - 2,83 (м, 1 H) 2,45 - 2,54 (м, 1 H) 2,10 - 2,30 (м, 2 H) 1,86 - 1,94 (м, 1 H) 1,41 (м, *J*=13,30, 9,00, 9,00, 4,40 Гц, 1 H)	FA: *m/z* = 596 (M+H)

Пример 215. SAE HTRF ферментный анализ.

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 $MgCl_2$, 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 криптатом европия (CisBio International), и 8,125 мкг/мл конъюгата с аллофикоцианином (XL-APC) козьих анти-GST антител PHYCOLFNK (Prozyme)). После инкубации в течение 2 ч при 24°C выполняют количественное определение FRET на Pherostar™ (BMG Labtech). По указанным кривым определяют значения процентного ингибирования при единичной концентрации или значения ингибирования фермента (IC_{50}). Специалистам в данной области техники понятно, что указанные значения, полученные в виде процентного ингибирования при единичной концентрации в виде значения IC_{50}, могут варьироваться от эксперимента к эксперименту.

Пример 216. 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% CO_2. На 1 день прикрепленные клетки трипсинизируют 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-ридере 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 (LD_{50}).

Пример 217. Модель эффективности в опухолевой модели in vivo Ингибиторы SAE испытывают на их способность подавлять рост опухоли в стандартных ксенотрансплантатных моделях опухоли.

Например, клетки HCT-116 (1×10^6) в 100 мкл фосфатно-солевого буферного раствора асептически вводят инъекцией в подкожную область правого бока спины самок "голых мышей" CD-I (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 ($0,5\times$длина$\times$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 HCT-116), острого миелоидного лейкоза AML (клетки THP-1 или HL-60), диффузной B-крупно клеточной лимфомы DLBCL (Ly10 или WSU-DLCL2), меланомы (клетки A375 или A2058) и легких (клетки H460).

Как подробно описано выше, соединения по настоящему изобретению ингибируют SAE. В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению ингибируют SAE с процентным ингибированием при концентрациях, представленных ниже в таблице. В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению ингибируют SAE со значениями IC_{50}, представленных ниже в таблице.

№ соединения.	Концентрация (мкМ)	Процент ингибирования	IC50 (мкМ)
I-1	0,111	99	A
I-1a	0,111	96	A
I-1b	0,111	100	A
I-2	0,111	100	A
I-2a	0,111	99	A
I-2b	0,111	61	B
I-3	0,111	100	A
I-3a	0,111	92	B
I-3b	0,111	100	A
I-4	0,111	99	A
I-4a	0,111	99	A
I-4b	0,111	100	A

I-5	0,111	99	A
I-5a	0,111	86	B
I-5b	0,111	100	A
I-6	0,111	98	A
I-6a	0,111	98	A
I-6b	0,111	98	A
I-7	0,111	98	A
I-7a	0,111	96	A
I-7b	0,111	98	A
I-8	0,111	99	A
I-8a	0,111	96	A
I-8b	0,111	99	A
I-9	0,111	99	A
I-9a	0,111	99	A
I-9b	0,111	97	A
I-10	0,111	99	A
I-10a	0,111	100	A
I-10b	0,111	97	A
I-11	0,111	99	A
I-11a	0,111	93	A
I-11b	0,111	99	A
I-12	0,111	99	A
I-12a	0,111	84	B

I-12b	0,111	100	A
I-13	0,111	100	A
I-14a	0,111	101	A
I-14b	0,111	95	A
I-15	0,111	100	A
I-15a	0,111	66	B
I-15b	0,111	100	A
I-16a	0,111	99	A
I-16b	0,111	98	A
I-17	0,111	99	A
I-18	0,111	99	A
I-18a	0,111	82	B
I-18b	0,111	99	A
I-19	0,111	100	A
I-19a	0,111	98	A
I-19b	0,111	99	A
I-20a	0,111	81	B
I-20b	0,111	99	A
I-21	0,111	100	A
I-22	0,111	99	A
I-22a	0,111	83	B
I-22b	0,111	99	A
I-24a	0,111	101	A

I-24b	0,111	101	A
I-25	0,111	98	A
I-25a	0,111	97	A
I-25b	0,111	99	A
I-26	0,111	100	A
I-27a	0,111	96	A
I-27b	0,111	101	A
I-28	0,111	98	A
I-28a	0,111	66	B
I-28b	0,111	100	A
I-29	0,111	100	A
I-29a	0,111	97	A
I-29b	0,111	99	A
I-30	0,111	98	A
I-30a	0,111	100	A
I-30b	0,111	88	B
I-31	0,111	98	A
I-32	0,111	98	A
I-32a	0,111	98	A
I-32b	0,111	90	B
I-33	0,111	100	A
I-34	0,111	99	A
I-35	0,111	98	A

I-36	0,111	100	A
I-36a	0,111	100	A
I-36b	0,111	99	A
I-37	0,111	98	A
I-38	0,111	101	A
I-38a	0,111	75	B
I-38b	0,111	98	A
I-39	0,111	98	A
I-40	0,111	96	A
I-41	0,111	99	A
I-41a	0,111	98	A
I-41b	0,111	98	A
I-42	0,111	98	A
I-42a	0,111	97	A
I-42b	0,111	99	A
I-43	0,111	99	A
I-44	0,111	100	A
I-45	0,111	99	A
I-46	0,111	98	A
I-47	0,111	97	A
I-47a	0,111	99	A
I-47b	0,111	99	A
I-48	0,111	99	A

I-49	0,111	98	A
I-50	0,111	99	A
I-51	0,111	100	A
I-52	0,111	99	A
I-53	0,111	99	A
I-54	0,111	99	A
I-55	0,111	97	A
I-56	0,111	98	A
I-57	0,111	98	A
I-58	0,111	96	A
I-58a	0,111	87	B
I-58b	0,111	100	A
I-59	0,111	99	A
I-60	0,111	99	A
I-61	0,111	98	A
I-62	0,111	98	A
I-63	0,111	97	A
I-64	0,111	99	A
I-65	0,111	99	A
I-66	0,111	98	A
I-67	0,111	99	A
I-68	0,111	98	A
I-69	0,111	100	A

I-70	0,111	98	A
I-71	0,111	98	A
I-72	0,111	98	A
I-73a	0,111	98	A
I-73b	0,111	98	A
I-74	0,111	98	A
I-75	0,111	98	A
I-76	0,111	99	A
I-77	0,111	98	A
I-78	0,111	98	A
I-79	0,111	97	A
I-80	0,111	98	A
I-81	0,111	98	A
I-82	0,111	99	A
I-83	0,111	98	A
I-84	0,111	98	A
I-85	0,111	97	A
I-86	0,111	96	A
I-87	0,111	94	A
I-88	0,111	98	A
I-89	0,111	98	A
I-90	0,111	97	A
I-90a	0,111	98	A

I-90b	0,111	92	B
I-91	0,111	98	A
I-92	0,111	98	A
I-93	0,111	98	A
I-94	0,111	98	A
I-95	0,111	97	A
I-96	0,111	97	A
I-97	0,111	97	A
I-98	0,111	97	A
I-99	0,111	97	A
I-100	0,111	97	A
I-101	0,111	96	A
I-102	0,111	94	A
I-102a	0,111	36	C
I-102b	0,111	97	A
I-103	0,111	96	A
I-104	0,111	97	A
I-105	0,111	96	A
I-106	0,111	95	A
I-106a	0,111	62	B
I-106b	0,111	98	A
I-107	0,111	96	A
I-108	0,111	96	A

I-109	0,111	96	A
I-110	0,111	98	A
I-111	0,111	98	A
I-112	0,111	97	A
I-113	0,111	97	A
I-114	0,111	97	A
I-115	0,111	90	A
I-116	0,111	96	A
I-117	0,111	93	A
I-117a	0,111	73	B
I-117b	0,111	97	A
I-118	0,111	97	A
I-119	0,111	96	A
I-120	0,111	97	A
I-121	0,111	98	A
I-122	0,111	98	A
I-123	0,111	96	A
I-124	0,111	97	A
I-125	0,111	97	A
I-126	0,111	98	A
I-127	0,111	95	A
I-128	0,111	95	A
I-129	0,111	95	A

I-130	0,111	97	A
I-131	0,111	96	A
I-132	0,111	96	A
I-134	0,111	94	A
I-135	0,111	94	B
I-135a	0,111	82	B
I-135b	0,111	95	A
I-136	0,111	96	A
I-137	0,111	95	A
I-138	0,111	96	A
I-139	0,111	94	A
I-140	0,111	93	A
I-141	0,111	95	A
I-142	0,111	94	A
I-143	0,111	94	A
I-144	0,111	93	A
I-145	0,111	93	A
I-146	0,111	94	A
I-147	0,111	94	A
I-148	0,111	91	A
I-149	0,111	97	A
I-150	0,111	94	A
I-151	0,111	88	B

I-151a	0,111	80	B
I-151b	0,111	93	A
I-152	0,111	93	A
I-153	0,111	86	B
I-153a	0,111	30	C
I-153b	0,111	92	A
I-154	0,111	95	A
I-155	0,111	92	A
I-156	0,111	92	A
I-157	0,111	92	A
I-158	0,111	86	A
I-159	0,111	91	A
I-160	0,111	92	A
I-161	0,111	91	A
I-162	0,111	91	B
I-163	0,111	92	B
I-164	0,111	92	B
I-165	0,111	91	B
I-166	0,111	93	B
I-167	0,111	89	B
I-168	0,111	90	B
I-169	0,111	91	B
I-170	0,111	91	B

I-171	0,111	90	B
I-172	0,111	88	B
I-173	0,111	86	B
I-174	0,111	89	B
I-175	0,111	90	B
I-176	0,111	87	B
I-177	0,111	85	B
I-178	0,111	87	B
I-179	0,111	86	B
I-180	0,111	84	B
I-181	0,111	82	B
I-182	0,111	82	B
I-183	0,111	82	B
I-184	0,111	85	B
I-185	0,111	80	B
I-186	0,111	83	B
I-187	0,111	76	B
I-188	0,111	79	B
I-189	0,111	78	B
I-190	0,111	77	B
I-191	0,111	72	B
I-192	0,111	66	B
I-193	0,111	72	B

I-194	0,111	66	B
I-195	0,111	68	B
I-196	0,111	63	B
I-197	0,111	69	B
I-199	0,111	63	B
I-200	0,111	62	B
I-201	0,111	60	B
I-202	0,111	60	B
I-203	0,111	58	B
I-204	0,111	52	B
I-205	0,111	51	C
I-206	0,111	49	C
I-207	0,111	51	C
I-208	0,111	46	C
I-209	0,111	45	C
I-210	0,111	50	C
I-211	0,111	39	C
I-212	0,111	43	C
I-215	0,111	36	C
I-216	0,111	36	C
I-217	0,111	36	C
I-218	0,111	33	C
I-219	0,111	32	C

I-220	0,111	36	C
I-221	0,111	30	C
I-222	0,111	31	C
I-223	0,111	28	C
I-224	0,111	31	C
I-225	0,111	33	C
I-226	0,111	33	C
I-227	0,111	23	C
I-228	0,111	29	C
I-229	0,111	25	C
I-230	0,111	26	C
I-231	0,111	28	C
I-233	0,111	22	C
I-234	0,111	20	C
I-235	0,111	22	C
I-236	0,111	19	C
I-237	0,111	25	C
I-238	0,111	25	C
I-239	0,111	14	C
I-240	0,111	19	C
I-241	0,111	18	C
I-242	0,111	25	C
I-243	0,111	19	C

I-247a	0,111	100	A
I-247b	0,111	98	A
I-248a	0,111	99	A
I-248b	0,111	95	A
I-249a	0,111	100	A
I-249b	0,111	92	A
I-250	0,111	101	A
I-250a	0,111	97	A
I-250b	0,111	98	A
I-251	0,111	100	A
I-251a	0,111	100	A
I-251b	0,111	97	A
I-252	0,111	98	A
I-252a	0,111	71	B
I-252b	0,111	98	A
I-253	0,111	100	A
I-253a	0,111	99	A
I-253b	0,111	83	B
I-254	0,111	99	A
I-254a	0,111	81	B
I-254b	0,111	99	A
I-255a	0,111	93	B
I-255b	0,111	100	A

I-256	0,111	100	A
I-256a	0,111	94	A
I-256b	0,111	99	A
I-257a	0,111	74	B
I-257b	0,111	99	A
I-258	0,111	100	A
I-258a	0,111	98	A
I-258b	0,111	72	B
I-259	0,111	99	A
I-259a	0,111	100	A
I-259b	0,111	97	A
I-260	0,111	98	A
I-260a	0,111	99	A
I-260b	0,111	98	A
I-261	0,111	99	A
I-261a	0,111	76	B
I-261b	0,111	99	A
I-262	0,111	100	A
I-262a	0,111	98	A
I-262b	0,111	98	A
I-263a	0,111	101	A
I-263b	0,111	89	B
I-264	0,111	100	A

I-264a	0,111	33	C
I-264b	0,111	98	A
I-265	0,111	97	A
I-265a	0,111	99	A
I-265b	0,111	72	B
I-266	0,111	102	A
I-266a	0,111	41	C
I-266b	0,111	100	A
I-267	0,111	97	A
I-267a	0,111	65	B
I-267b	0,111	100	A
I-268	0,111	100	A
I-268a	0,111	50	C
I-268b	0,111	102	A
I-269	0,111	99	A
I-269a	0,111	101	A
I-269b	0,111	95	B
I-270	0,111	99	A
I-270a	0,111	79	B
I-270b	0,111	99	A
I-271a	0,111	99	A
I-272a	0,111	96	A
I-272b	0,111	97	A

I-273	0,111	99	A
I-274	0,111	100	A
I-274a	0,111	98	A
I-274b	0,111	81	B
I-275	0,111	97	A
I-276	0,111	98	A
I-276a	0,111	28	C
I-276b	0,111	101	A
I-277	0,111	99	A
I-277a	0,111	100	A
I-277b	0,111	81	B
I-278	0,111	98	A
I-278a	0,111	77	B
I-278b	0,111	99	A
I-279	0,111	99	A
I-279a	0,111	100	A
I-279b	0,111	84	B
I-280	0,111	98	A
I-280a	0,111	75	B
I-280b	0,111	100	A
I-281	0,111	98	A
I-281a	0,111	74	B
I-281b	0,111	99	A

I-282	0,111	100	A
I-282a	0,111	37	C
I-282b	0,111	102	A
I-283	0,111	97	A
I-283a	0,111	99	A
I-283b	0,111	93	B
I-284a	0,111	49	C
I-284b	0,111	99	A
I-285	0,111	100	A
I-285a	0,111	101	A
I-285b	0,111	44	C
I-286	0,111	99	A
I-286a	0,111	39	C
I-286b	0,111	99	A
I-287	0,111	97	A
I-287a	0,111	9	C
I-287b	0,111	98	A
I-288	0,111	99	A
I-289	0,111	98	A
I-289a	0,111	16	C
I-289b	0,111	99	A
I-290a	0,111	62	B
I-290b	0,111	97	A

I-291	0,111	99	A
I-291a	0,111	17	C
I-291b	0,111	99	A
I-292a	0,111	99	A
I-292b	0,111	87	B
I-293	0,111	98	A
I-293a	0,111	57	B
I-293b	0,111	98	A
I-294	0,111	99	A
I-294a	0,111	84	B
I-294b	0,111	98	A
I-295	0,111	99	A
I-296	0,111	98	A
I-297	0,111	96	A
I-297a	0,111	31	C
I-297b	0,111	99	A
I-298	0,111	96	A
I-298a	0,111	34	C
I-298b	0,111	98	A
I-299	0,111	98	A
I-299a	0,111	101	A
I-299b	0,111	93	A
I-300a	0,111	26	C

I-300b	0,111	101	A
I-301	0,111	99	A
I-301a	0,111	40	C
I-301b	0,111	100	A
I-302	0,111	100	A
I-303	0,111	99	A
I-304	0,111	97	A
I-305	0,111	96	A
I-305a	0,111	28	C
I-305b	0,111	98	A
I-306	0,111	98	A
I-307	0,111	95	A
I-307a	0,111	45	C
I-307b	0,111	97	A
I-308	0,111	98	A
I-309	0,111	98	A
I-310	0,111	98	A
I-310a	0,111	27	C
I-310b	0,111	98	A
I-311a	0,111	65	B
I-311b	0,111	96	A
I-313	0,111	94	A
I-314	0,111	95	A

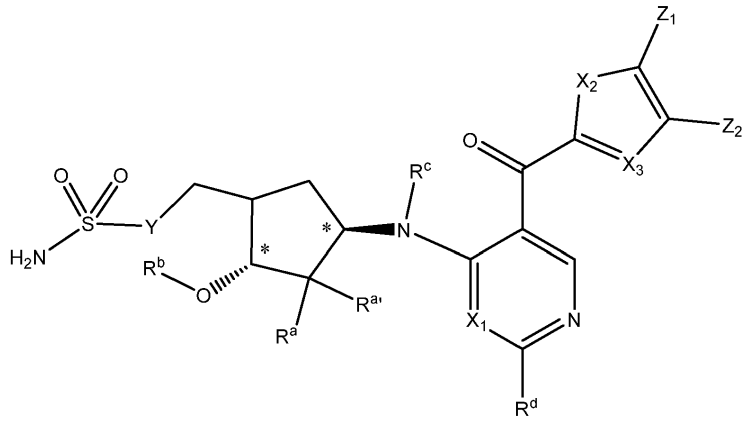
I-314a	0,111	49	C
I-314b	0,111	98	A
I-315	0,111	97	A
I-316	0,111	94	A
I-317	0,111	97	A
I-318	0,111	95	A
I-319	0,111	94	A
I-320	0,111	92	B
I-320a	0,111	27	C
I-320b	0,111	93	A
I-321	0,111	94	A
I-322	0,111	92	B
I-323	0,111	90	B
I-324	0,111	91	B
I-325	0,111	60	B
I-327	0,111	51	C
I-329	0,111	36	C
I-330	0,111	34	C
I-331	0,111	28	C
I-332	0,111	25	C
I-333	0,111	15	C
I-334	0,111	10	C
I-335	0,111	38	C

I-335a	0,111	14	C
I-335b	0,111	41	C
I-336	0,111	15	C
I-337	0,111	89	B
I-338	0,111	56	B
I-339	0,111	99	A
I-339a	0,111	99	A
I-339b	0,111	94	A
I-341	0,111	10	C
I-342	0,111	93	A
I-343a	0,111	57	B
I-343b	0,111	84	B
I-344	0,111	99	A
I-345	0,111	5	C
I-346	0,111	99	A
I-347	0,111	97	A
I-348	0,111	97	A
I-349	0,111	42	C
I-349a	0,111	42	C
I-349b	0,111	58	B
I-350	0,111	75	B
I-351	0,111	93	A
I-352	0,111	100	A
I-353	0,111	98	A
I-354	0,111	100	A
I-355	0,111	96	A
I-355a	0,111	98	A
I-355b	0,111	71	B
I-356	0,111	97	A
I-356a	0,111	52	B
I-356b	0,111	99	A
I-357	0,111	97	A
I-358	0,111	96	A
I-359a	0,111	92	B
I-359b	0,111	95	A
I-360	0,111	95	A
I-361	0,111	95	A
I-362	0,111	91	B
I-363	0,111	57	C
I-364	0,111	13	D
I-365	0,111	62	B
I-366	0,111	100	A

IC_{50}: A) менее чем 10 нМ; B) 10-100 нМ и C) более чем 100 и менее чем 1000 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

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

Y представляет собой -O-;

R^a представляет собой водород, фтор, $-NH_2$ или гидроксил;

$R^{a'}$ представляет собой водород или фтор при условии, что, если R^a представляет собой $-NH_2$ или гидроксил, $R^{a'}$ представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или $-C(O)-R^{bx}$;

R^{bx} представляет собой C_{1-4}алкил, $-CH(R^{by})-NH_2$, пирролидинил или $-L_b-OPO_3H_2$;

R^{by} представляет собой C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, фенилом, фенолилом, имидазолилом, карбоксилом, амино, гуанидино, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$ или индолилом;

L_b представляет собой двухвалентный линкер, выбранный из C_{1-4}алкилена или $-(CH_2)_{n1}$-фенилена-$(CH_2)_{n2}$-, где n1 равен 0 или 1 и n2 равен 1 или 2;

R^c представляет собой водород;

R^d представляет собой водород или галоген;

X_1 представляет собой N;

X_2 представляет собой S или O;

X_3 представляет собой $C(R^{x3})$ или N;

R^{x3} представляет собой водород, метил или галоген;

Z_1 представляет собой водород, галоген, циано, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ или $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-7-членный циклоалкил, необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или необязательно замещенный C_{1-4}алкил;

Z_1 не представляет собой водород, галоген, метил или циано, если Z_2 представляет собой водород или метил;

(a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую необязательно замещенный 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы, или необязательно замещенный 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный

(i) с необязательно замещенным 5-членным гетероарилом или необязательно замещенным 6-членным арилом или гетероарилом с образованием бициклической группы или

(ii) с необязательно замещенным 9-членным гетероарилом или необязательно замещенным 10-членным арилом или гетероарилом с образованием трициклической группы; или

(b) Z_2 представляет собой $L-R^e$, где

L представляет собой $-L_1-$, $-V_1-L_2-$ или $-L_1-V_1-L_2-$;

L_1 представляет собой C_{1-3}алкиленовую цепь, в которой 1 или 2 насыщенных атома углерода необязательно замещены $(R^f)(R^{f'})$ и в которой необязательно присутствует одна или две степени ненасыщенности;

каждый R^f независимо представляет собой водород; гидроксил; $-N(R^h)(R^{h'})$; C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; или вместе с $R^{f'}$ и атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=CH_2$ или 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, включающий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S;

каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород; C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; $-O-C_{1-4}$алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом; или вместе с R^f и атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=CH_2$ или 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N (который

может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S; при этом, если R^f представляет собой гидроксил, $R^{f'}$ не представляет собой -O-C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, $-OCH_3$ или циклопропилом;

R^h и $R^{h'}$, каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4}алкил;

V_1 представляет собой -S-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)- или $-N(R^g)$-;

L_2 представляет собой C_{0-2}алкиленовую цепь, причем один насыщенный атом углерода необязательно замещен $(R^f)(R^{f'})$;

R^g представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

(i) R^e представляет собой водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или необязательно замещенный C_{1-4}алкил при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо; или

(ii) R^e представляет собой кольцо, выбранное из необязательно замещенного 6-членного арила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-7-членного циклоалкила или необязательно замещенного 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое необязательно сконденсировано со вторым необязательно замещенным 6-членным арилом, необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом, необязательно замещенным 3-7-членным циклоалкилом или необязательно замещенным 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

(c) Z_2 представляет собой водород;

при каждом перечислении термина "необязательно замещенный" один или более необязательных заместителей независимо выбирают из -галогена, $-NO_2$, -CN, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C°C-R^+$, $-OR^+$, -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 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

где R^+, независимо, представляет собой водород или C_1-C_6-алифатическую, 6-членную арильную, C_3-C_6-гетероарильную, C_3-C_6-циклоалифатическую или C_3-C_6-гетероциклильную группу, содержащую 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют 5-7-членное арильное, гетероарильное, циклоалифатическое или гетероциклильное кольцо;

каждый R° представляет собой C_1-C_6-алифатическую, 6-членную арильную, C_3-C_6-гетероарильную, C_3-C_6-циклоалифатическую или C_3-C_6-гетероциклильную группу, содержащую 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

при каждом перечислении термина "необязательно замещенный" один или более необязательных заместителей независимо выбирают из =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; и

когда необязательный заместитель находится при азоте неароматической гетероциклильной группы, необязательный заместитель может быть необязательным заместителем, как определено выше, или может представлять собой $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-N(R^+)S(O)_2R^+$, где каждый R^+ определен выше; и

каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п.1, где:

(a) Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы, или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный

(i) с 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом с образованием бициклической группы или

(ii) с 9-членным гетероарилом или 10-членным арилом или гетероарилом с образованием трициклической группы;

причем кольцевая система необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, -S-C_{1-4}алкила, -S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и кольцевая система необязательно замещена при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или спироциклическим 4-6-членным гетероциклом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый R^{z8} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

T_2 представляет собой C_{1-2}алкиленовую цепь;

R^{z9} представляет собой циано, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$; или

(b) Z_2 представляет собой L-R^e, где

(i) R^e представляет собой водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, галогеном или C_{1-4}алкилом, при условии, что R^e не представляет собой водород, если R^f и $R^{f'}$ присутствуют и образуют кольцо; или

(ii) R^e представляет собой кольцо, выбранное из 6-членного арила, 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое необязательно сконденсировано со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем R^e необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, S-C_{1-4}алкила, S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и которое необязательно замещено при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или спироциклическим 4-6-членным гетероциклом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый R^{z8} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

T_2 представляет собой C_1-C_2-алкиленовую цепь;

R^{z9} представляет собой циано, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$;

где каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

3. Соединение по п.1 или 2, где L представляет собой $-C(R^f)(R^{f'})$-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)-, $-C(=CH_2)$-, $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)$-, $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C$-, $-C(R^f)(R^{f'})$-O-, $-C(R^f)(R^{f'})$-S-, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)$-, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2$-, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2$-, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2$- или $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})$-.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где

Z_1 представляет собой водород, галоген, циано, R^{z3}, -S-R^{z3}, -S(O)-R^{z3} или $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} представляет собой фенил, 5-7-членный циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или C_{1-4}алкил, причем любой из них может быть замещен одним или более независимо выбранным R^{z4};

R^{z4} представляет собой гидроксил, галоген, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, 5- или 6-членный циклоалкил, или гетероциклил, или фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными атомами галогена;

каждый R^{z5} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый R^{z6} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

каждый гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

5. Соединение по п.4, где Z_1 представляет собой водород; галоген; циано; фенил, необязательно замещенный одним или более независимо выбранными атомами галогена; 5-7-членный циклоалкил или гетероциклил, необязательно сконденсированный с 6-членным арилом, причем 5-7-членный циклоалкил или гетероциклил, необязательно сконденсированный с 6-членным арилом, необязательно замещен одним или более независимо выбранными атомами галогена; C_{1-4}фторалкил или C_{1-4}алкильную группу, необязательно замещенную одним или более гидроксилом, C_{1-4}алкокси, фенилом, необязательно замещенным одним или более независимо выбранными атомами галогена, 5- или 6-членным циклоалкилом, 5- или 6-членным гетероциклилом или $-N(R^{z5})_2$; и где каждый гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

6. Соединение по любому из пп.2-5, где

Z_2 представляет собой кольцевую систему, имеющую 5-7-членный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы, или 5-7-членный циклоалкил, сконденсированный

(i) с 5-членным гетероарилом или 6-членным арилом или гетероарилом с образованием бициклической группы или

(ii) с 9-членным гетероарилом или 10-членным арилом или гетероарилом с образованием трициклической группы;

причем кольцевая система необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, S-C_{1-4}алкила, S-C_{1-4}фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и кольцевая система необязательно замещена при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или спироциклическим

4-6-членным гетероциклом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

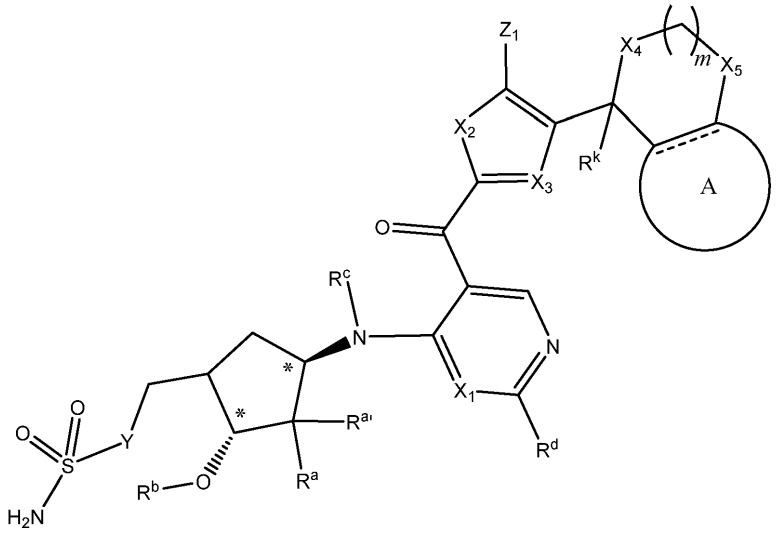
каждый R^{z8} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

T_2 представляет собой C_{1-2}алкиленовую цепь;

R^{z9} представляет собой циано, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$;

каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

7. Соединение по п.6, которое представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль:



(V)

где m равен 0, 1 или 2;

X_4 представляет собой S, O или $N(R^{n4})$;

X_5 представляет собой O, C(O) или $C(R^{x5})(R^{x5'})$, где X_5 не представляет собой O, если X_4 представляет собой $N(R^{n4})$ или S;

R^{n4} представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

R^{x5} представляет собой водород, фтор, гидроксил или C_{1-4}алкил;

$R^{x5'}$ представляет собой водород, фтор или C_{1-4}алкил, где $R^{x5'}$ не представляет собой фтор, если R^{x5} представляет собой гидроксил; или

R^{x5} и $R^{x5'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклический 3-6-членный карбоцикл или спироциклический 4-6-членный гетероцикл, содержащий только один гетероатом, причем гетероатом выбран из O, N или S;

пунктирные линии указывают на одинарную или двойную связь;

кольцо A представляет собой конденсированный 5-членный гетероарил или 6-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-S-C_{1-4}$алкила, $-S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

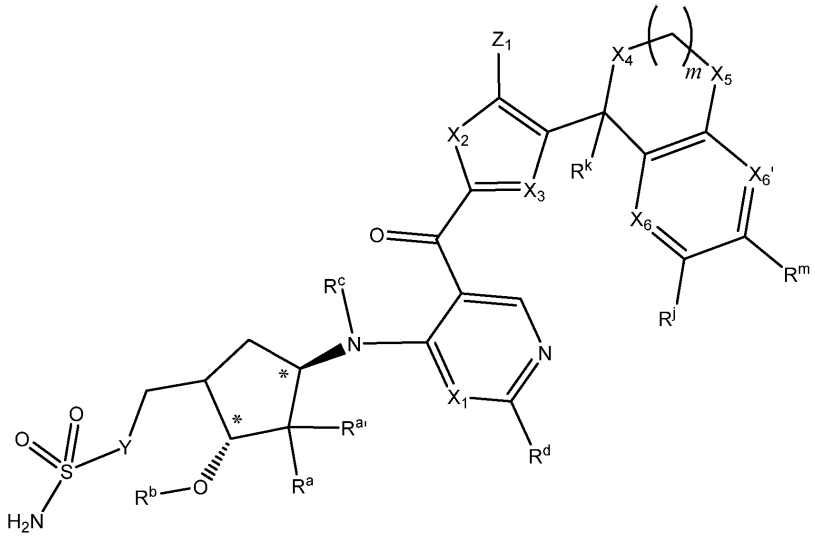
T_2 представляет собой C_1-C_2-алкиленовую цепь;

R^{z9} представляет собой циано, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$;

R^k представляет собой водород или метил;

каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

8. Соединение по п.7, которое представляет собой соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемую соль:



(VI);

где m представляет собой 1 или 2;

X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$;

$X_{6'}$ представляет собой N или $C(R^{x6'})$;

каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

по меньшей мере один из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m представляет собой водород.

9. Соединение по п.8, где

m равен 1;

X_5 представляет собой CH_2;

R^{n4} представляет собой водород или метил;

каждый из R^{x6}, $R^{x6'}$, R^j и R^m независимо представляет собой водород, хлор, фтор, бром, йод, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$;

по меньшей мере один из R^{x6}, R^{x7}, R^j и R^m представляет собой водород.

10. Соединение по п.8 или 9, где

X_4 представляет собой O или N(H);

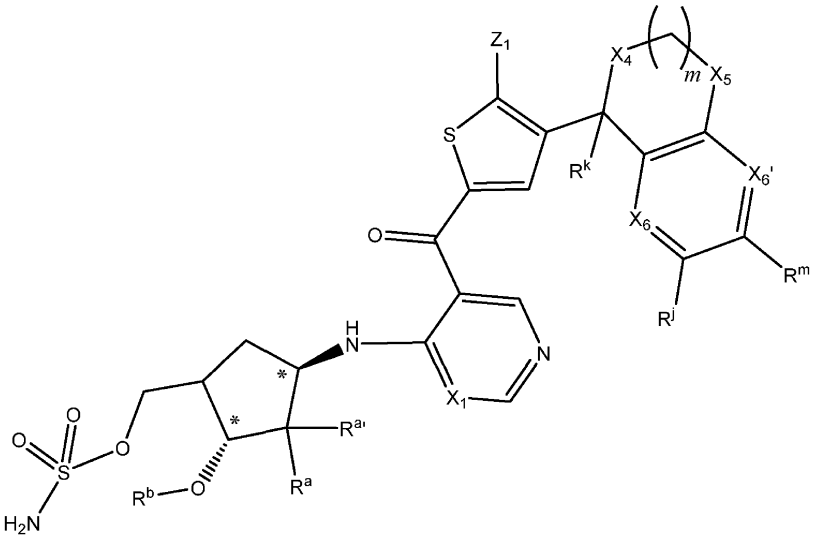
X_6 представляет собой N или C(H);

$X_{6'}$ представляет собой C(H);

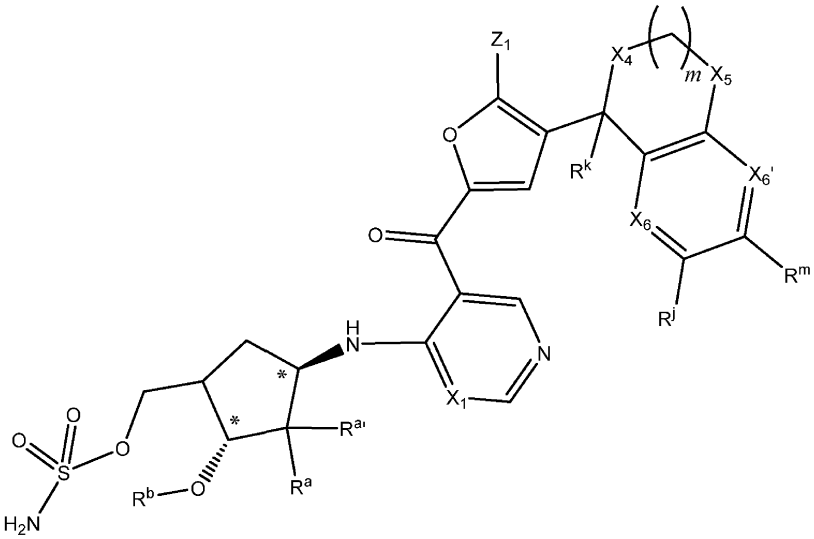
R^m представляет собой водород, фтор или хлор;

R^j представляет собой метил, этил, изопропил, водород, фтор, хлор, бром, циклопропил, $-C\equiv CH$ или $-CF_3$.

11. Соединение по любому из пп.8-10, которое представляет собой соединение формулы (VIa) или (VIb) или его фармацевтически приемлемую соль:



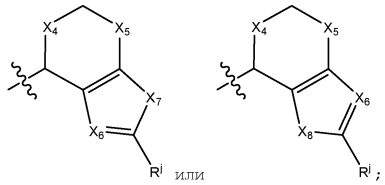
(VIa)



(VIb).

12. Соединение по п.7, где

Z_2 представляет собой



X_4 представляет собой O или $N(R^{n4})$;

X_5 представляет собой $C(R^{x5})(R^{x5'})$;

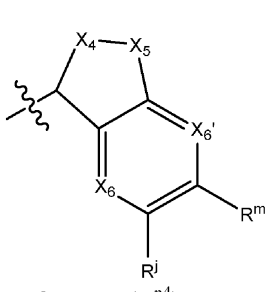
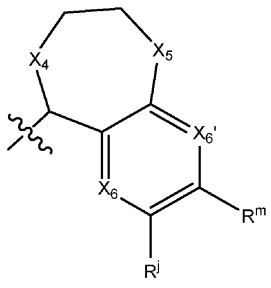
X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$;

X_7 представляет собой O или S;

X_8 представляет собой S или N(H);

R^{x6} и R^j, каждый независимо, представляют собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

13. Соединение по п.7, где Z_2 представляет собой

X_4 представляет собой O или $N(R^{n4})$;

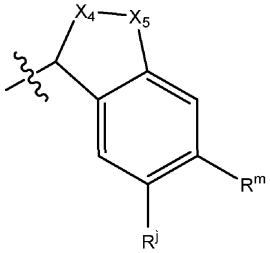
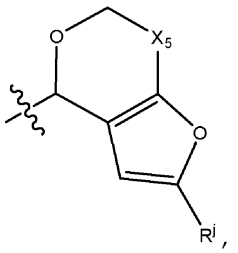
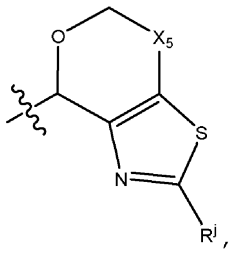
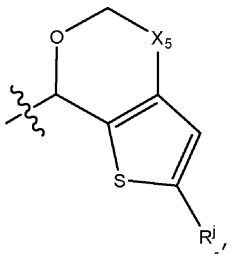
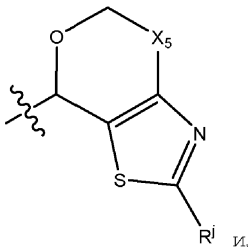
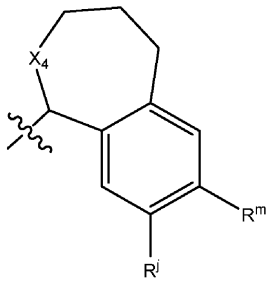
X_5 представляет собой $C(R^{x5})(R^{x5'})$;

X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$;

$X_{6'}$ представляет собой N или $C(R^{x6})$;

каждый R^{x6}, R^j и R^m независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; по меньшей мере один R^{x6}, R^j или R^m представляет собой водород.

14. Соединение по п.7, где Z_2 представляет собой

X_5 представляет собой $C(R^{x5})(R^{x5'})$;

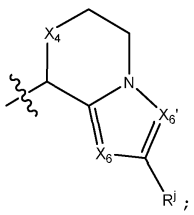
R^{x5} и $R^{x5'}$ независимо представляют собой водород или фтор или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

R^j представляет собой водород, хлор, фтор, бром, метил, этил, изопропил, циано, циклопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$;

R^m представляет собой водород, фтор или хлор.

15. Соединение по п.7, где

Z_2 представляет собой



X_4 представляет собой O или $N(R^{n4})$;

X_6 представляет собой N или $C(R^{x6})$;

$X_{6'}$ представляет собой N или $C(R^{x6})$;

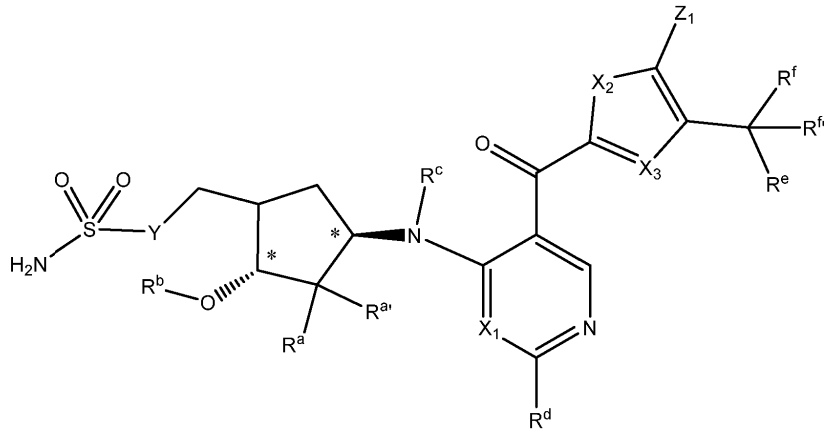
R^{n4} представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый из R^{x6}, R^j или R^m независимо представляет собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-4}алкил, C_{1-4}фторалкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

16. Соединение по любому из пп.1-5, где Z_2 представляет собой $L\text{-}R^e$.

17. Соединение по п.16, где L представляет собой $-C(R^f)(R^{f'})-$, -S-, -C(=O)-, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ или $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$.

18. Соединение по п.16 или 17, которое представляет собой соединение формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемую соль:



(VIII).

19. Соединение по любому из пп.16-18, где

R^e представляет собой кольцо, выбранное из 3-7-членного циклоалкила или 4-7-членного гетероциклила, которое необязательно сконденсировано со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, который необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $S-C_{1-4}$алкила, $S-C_{1-4}$фторалкила, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, 5-6-членного гетероарила, 6-членного арила, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила; и которое необязательно замещено при одном насыщенном атоме углерода оксо, спироциклическим 3-6-членным карбоциклом или спироциклическим 4-6-членным гетероциклом;

каждый R^{z7} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

каждый R^{z8} независимо представляет собой C_{1-4}алкил;

T_2 представляет собой C_1-C_2-алкиленовую цепь;

R^{z9} представляет собой циано, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ или $-C(O)N(R^{z7})_2$;

каждый гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

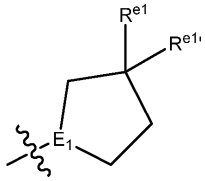
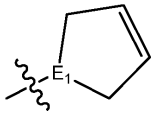
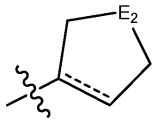
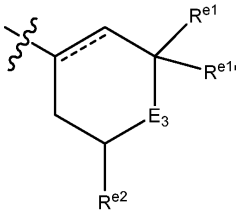
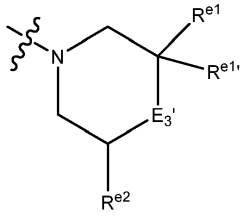
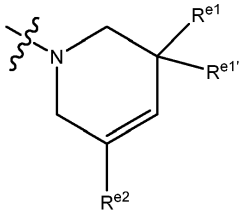
20. Соединение по любому из пп.16-19, где

каждый R^f независимо представляет собой водород, гидроксил, $N(R^h)(R^{h'})$, C_{1-4}алкокси, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$;

каждый $R^{f'}$ независимо представляет собой водород, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$; и

R^e представляет собой 5-7-членное циклоалкильное кольцо или 5-7-членный гетероциклил, имеющий только один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем кольцо необязательно замещено, как определено в любом из пп.16-19.

21. Соединение по любому из пп.16-20, где R^e представляет собой

причем пунктир указывает на одинарную или двойную связь;

E_1 представляет собой N или C(H);

E_2 представляет собой O, S или CH_2;

E_3 представляет собой O, S, $N(R^{e3})$ или $C(H)(R^{e3})$;

$E_{3'}$ представляет собой O, $N(R^{e3})$ или $C(H)(R^{e3})$;

R^{e1} и $R^{e1'}$, каждый независимо, представляют собой водород или фтор;

R^{e2} представляет собой водород или метил;

R^{e3} представляет собой водород или метил.

22. Соединение по п.18, где

R^f и $R^{f'}$, каждый независимо, представляют собой водород, C_{1-4}алкил или циклопропил или, вместе взятые, образуют $=CH_2$;

R^e представляет собой кольцо, выбранное из 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила, которое необязательно сконденсировано со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, и представляет собой необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$ или 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила;

каждый гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

23. Соединение по п.18, где

R^f представляет собой водород, гидроксил, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$;

$R^{f'}$ представляет собой водород, циклопропил или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом или $-OCH_3$;

или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, R^f и $R^{f'}$ образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N (который может быть протонирован или C_{1-4}алкилирован), O или S;

по меньшей мере один из R^f и $R^{f'}$ содержит по меньшей мере один гетероатом;

R^e представляет собой кольцо, выбранное из 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила, которое необязательно сконденсировано со вторым 6-членным арилом, 5-6-членным гетероарилом, 3-7-членным циклоалкилом или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещено одним или более атомами галогена, C_{1-4}алкилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила, C_{1-4}фторалкила, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}фторалкокси, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

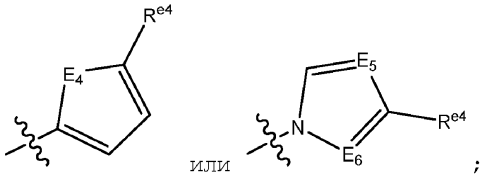
каждый гетероарил содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

24. Соединение по любому из пп.16-18 или 22, 23, где

R^e представляет собой кольцо, выбранное из 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое необязательно замещено 1-3 заместителями, выбранными из хлора, фтора, брома, йода, метила, этила, циано, циклопропила, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-C\equiv CH$.

25. Соединение по любому из пп.16-18 или 22-24, где

R^e представляет собой



;

E_4 представляет собой S или O;

E_5 представляет собой N или $C(R^{e5})$;

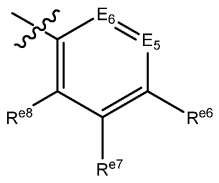
E_6 представляет собой N или C(H);

R^{e4} представляет собой водород, метил, хлор, фтор, бром, йод, циано или $-CF_3$;

R^{e5} представляет собой водород или галоген.

26. Соединение по любому из пп.16-18 или 22-24, где

R^e представляет собой



;

E_5 представляет собой N или $C(R^{e5})$;

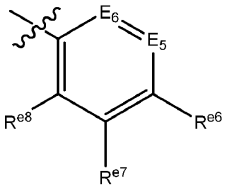
E_6 представляет собой N или C(H);

каждый из R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} независимо представляет собой водород, галоген, метил, этил, изопропил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$;

по меньшей мере два из R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} представляют собой водород.

27. Соединение по любому из пп.16-18 или 22-24, где

R^e представляет собой



;

E_5 представляет собой N или $C(R^{e5})$;

E_6 представляет собой N или C(H);

R^{e5} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-C\equiv CH$;

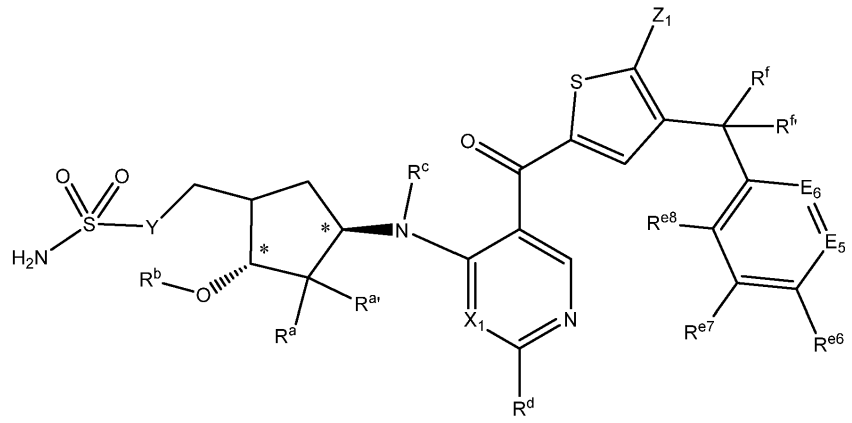
R^{e6} представляет собой водород, фтор или хлор;

R^{e7} представляет собой водород, фтор или хлор;

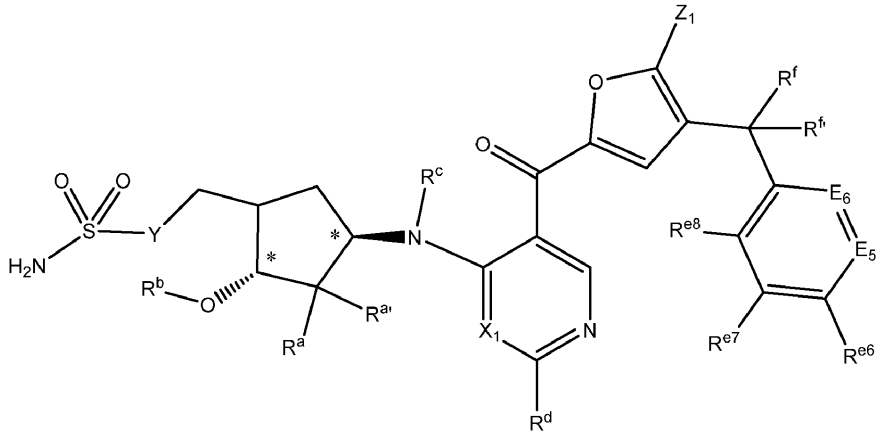
R^{e8} представляет собой водород, галоген, метил, $-OCH_3$ или циано;

по меньшей мере один из R^{e6}, R^{e7} и R^{e8} представляет собой водород.

28. Соединение по п.26 или 27, которое представляет собой соединение формулы (VIIIa) или (VIIIb) или его фармацевтически приемлемую соль:



(VIIIa)



(VIIIb).

29. Соединение по любому из пп.16-18, где R^e представляет собой водород, гидроксил, галоген, $-CF_3$ или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, галогеном или C_{1-4}алкилом.

30. Соединение по любому из пп.1-29, где

Z_1 представляет собой водород, галоген, циано или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный одним или более гидроксилом, C_{1-4}алкокси, $-N(R^{z5})_2$ или фенилом, необязательно замещенным одним или более независимо выбранными атомами галогена; и

каждый R^{z5} независимо представляет собой водород или C_{1-4}алкил.

31. Соединение по любому из пп.1-30, где

R^b представляет собой $-C(O)-R^{bx}$;

R^{bx} представляет собой C_{1-4}алкил, $-CH(R^{by})-NH_2$, пирролидинил или $-L_b-OPO_3H_2$;

R^{by} представляет собой C_{1-4}алкил, необязательно замещенный гидроксилом, фенилом, фенолилом, имидазолилом, карбоксилом, амино, гуанидино, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$ или индолилом;

L_b представляет собой двухвалентный линкер, выбранный из C_{1-4}алкилена, $-(CH_2)_{n1}$-фенилен-$(CH_2)_{n2}$-, где n1 равен 0 или 1 и n2 равен 1 или 2.

32. Соединение по любому из пп.1-31, отличающееся тем, что

Y представляет собой -O-;

R^a представляет собой водород;

$R^{a'}$ представляет собой водород;

R^c представляет собой водород;

X_1 представляет собой N;

R^d представляет собой водород или

X_3 представляет собой C(H).

33. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-бромфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(метоксиметил)-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-бром-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-хлор-2-фурил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-хлор-2-фурил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-амино-1-(3-бромфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-амино-1-(3-бромфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2S)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2R)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-бромбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)-амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-

2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4-йод-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-бром-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)-амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(3-метилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)-амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1,3-дигидроксипропил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(циклопропил)гидроксиметил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(циклопропил)гидроксиметил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-гидрокси(фенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(3-метилбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]-

метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)-амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-1-фенилэтил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)-амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-метилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)-амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлор-4-фторбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-йодбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)-амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-бромбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[5-метил-4-(3-метилбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}-амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-хлор-2-фурил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)оксетан-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(R)-фенилсульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(S)-фенилсульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-4-{(R)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)-карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-4-{(S)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)-карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-этинилбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидрокси-циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-хлорбензил)-5-метил-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-хлорбензил)-5-[(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-хлорбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-метоксифенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[3-(метилсульфанил)бензил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-бромбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]-

метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-хлор-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлор-2-фторбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-гидрокси(2-метоксифенил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-гидрокси(2-метоксифенил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(2-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(2-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-бензил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-бензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-фтор-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(феноксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-хлорбензил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)сульфинил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(метиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-фторбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-бромфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-йодбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-хлорфенил)винил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(5-хлор-2-тиенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(5-хлор-2-тиенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-дихлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-

циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(2-фенилэтил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(1H-пиразол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-этилбензил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3-(дифторметокси)бензил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-индол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-бензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(циклогекс-1-ен-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-бром-4-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-хлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(2S)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(2R)-2-фенилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-хлор-4-{(R)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-хлор-4-{(S)-[3-(трифторметил)фенил]сульфинил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-метоксибензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-цианофенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-хлор-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(6-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-бензил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-циано-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-хлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-метилфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(6-метил-1H-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-

4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-(5-фенил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидрокси-2-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидрокси-2-фенилэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-метил-4-(фенилсульфанил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(3-хлорфенил)(метил)амино]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4,5-дибензил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(циклогекс-1-ен-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-дибензил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикло-пентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-4-{[3-(трифторметил)фенил]сульфанил}-2-тиенил)-карбонил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(2-хлорфенил)сульфанил]метил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-бром-2-циано-1Н-пиррол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(2,5-дихлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(2,5-дихлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-3-циклопропил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-1-(3-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(диметиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-дихлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-этоксифенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(4-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикло-

пентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[5-(2-хлорфенил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-хлор-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1Н-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-йодфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-бензил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-хлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-бромфенил)винил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-циклогексилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-циклогексилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(6,7-дигидротиено[3,2-c]пиридин-5(4Н)-илметил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-циано-1Н-индол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]-амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(3-метил-1Н-пиррол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-илметил)-5-метил-2-тиенил]-карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-циклогексил(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-циклогексил(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-гидрокси(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-гидрокси(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфанил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[2-(трифторметокси)фенокси]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(фенилсульфанил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-циано-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2,3-дихлорфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-хлорфенил)сульфонил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-этилфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[2-(2-метоксифенил)этил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[6-(трифторметил)-1Н-индол-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-цианобензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-

гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[2-(трифторметил)фенокси]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-хлор-4-{[3-(трифторметил)фенил]сульфанил}-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-илметил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-изопропилфенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1Н-бензимидазол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-дигидрофуран-3-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-циано-1Н-пиррол-1-ил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпропил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1S)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{4-[(1R)-1-гидрокси-2-метилпроп-2-ен-1-ил]-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(циклогексилметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(фенилсульфонил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(2-изопропоксифенокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(3-хлорфенил)сульфонил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-дигидропиридин-1(2Н)-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[5-(гидроксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]-метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(3-хлорбензоил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-бензоил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-2-(3-хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-битиофен-5'-ил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,3'-битиофен-5'-ил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[5-(метоксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-бензоил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидрокси-циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(гидроксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]-

метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-хлор-4-(метоксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-({3-[(диметиламино)метил]-1H-индол-1-ил}метил)-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(бензиламино)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[4-(метоксиметил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]-метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[(3R)-3-метилпиперидин-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(4-{[(3S)-3-метилпиперидин-1-ил]метил}-2-тиенил)карбонил]-пиримидин-4-ил}амино)циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1-гидроксиэтил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-хлорфенил)-1-метилпирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-1-метилпирролидин-2-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-ацетил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(гидроксиметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(1H-имидазол-1-илметил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-хлорбензил)-3-метил-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-ацетил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]-метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-хлор-5-(5-фенил-2-фуроил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикло-пентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(5-метил-2-фурил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[5-(фенилсульфонил)-2-фуроил]пиримидин-4-ил}амино)-циклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-ацетил-5-хлор-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-бром-1H-имидазол-1-ил)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-

тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,5-дифтор-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4Н-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4Н-1,3-бензодиоксин-4-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'R)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1'S)-1'Н-спиро[циклопропан-1,4'-изохромен]-1'-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-хлор-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-хлор-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6,7-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-метил-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-метил-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-дифтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-3-метил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-3-метил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(трифторметил)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-хлор-6,7-дигидро-4Н-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-хлор-6,7-дигидро-4Н-фуро[3,2-c]пиран-4-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-фуроил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-8-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-8-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-метил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-

8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-метил-5,6-дигидро-8H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циано-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циано-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4S)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(4R)-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-пирано[3,4-d][1,3]тиазол-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изотиохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-пирано[4,3-c]пиридин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-циано-4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-циано-4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-5-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-6-хлор-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-6-хлор-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(1R)-7-[(диметиламино)метил]-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил}-5-метил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(1S)-7-[(диметиламино)метил]-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил}-5-метил-2-тиенил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил аминоацетат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5R)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-b]пиридин-5-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5S)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-b]пиридин-5-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4S)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-e][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4R)-2-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-e][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4S)-3-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-e][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(4R)-3-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-e][1,4]оксазин-4-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

трет-бутил (1R)-7-хлор-1-(5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил}-амино)пиримидин-3ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат;

трет-бутил (1S)-7-хлор-1-(5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил}-амино)пиримидин-3ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

трет-бутил (1R)-7-хлор-1-(2-хлор-5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат;

трет-бутил (1S)-7-хлор-1-(2-хлор-5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-[(сульфамоилокси)метил]-циклопентил}амино)пиримидин-5-ил]карбонил}-3-тиенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c]-[1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(трифторметил)-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c]-[1,4]оксазин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил-(2S)-2-амино-3-метилбутаноат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8S)-2-метокси-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(8R)-2-метокси-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-7-метокси-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-7-метокси-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1R)-4-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({4-[(1S)-4-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазол-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазол-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил-3-[(фосфонокси)метил]бензоат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-метил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-метил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8R)-2-(пирролидин-1-ил)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(8S)-2-(пирролидин-1-ил)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-бензил-1,3-тиазол-2-ил)карбонил]пиримидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[4-(3-метилбензил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-хлорбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-бромбензил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2,3-диметил-5,6-дигидро-8Н-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-хлор-1,3-дигидро-2-бензотиофен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-(дифторметил)-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-(дифторметил)-2-тиенил}-

карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил-(2S)-2-аминопропаноат;

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил-(2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноат;

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-[(сульфамоилокси)метил]циклопентил-[4-(фосфонокси)фенил]ацетат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил](метил)амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-(гидроксиметил)-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил](метил)амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение, выбранное из следующих:

I-16a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-бромфенил)(гидрокси)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-18b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-22b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-248a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-24a: [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-бромфенил)метил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-251a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-252b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-этинил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-253a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-254b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-255b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-256b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-257b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-258a: [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1R)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1Н-

изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({5-метил-4-[(1S)-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

I-259a: [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-хлор-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-261b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-263a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-264b: [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-266b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8S)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(8R)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-268b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-бром-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-269a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-c]пиран-7-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-270b: {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}-пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат или

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-фуроил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

I-271a: [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-277a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-циклопропил-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-282b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-285a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-b]пиридин-8-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-6a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

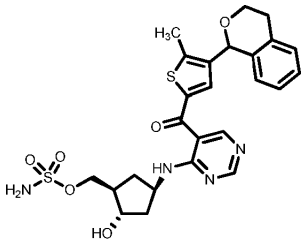
[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-амино(3-хлорфенил)метил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

I-9a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(R)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат или

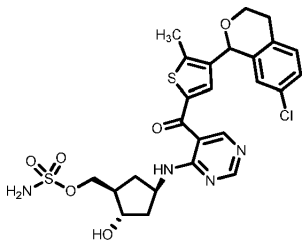
[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-хлор-4-[(S)-(3-хлорфенил)(гидрокси)метил]-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат,

или его фармацевтически приемлемая соль.

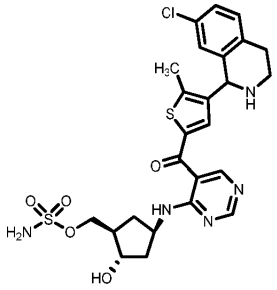
36. Соединение, выбранное из:



I-256;



I-257;



I-263;

и его фармацевтически приемлемых солей.

37. Соединение по п.36, выбранное из:

I-256: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата и

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата;

I-256a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата;

I-256b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата

и его фармацевтически приемлемых солей.

38. Соединение по п.37, где соединение представляет собой кристаллическую Форму 1: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата формулы I-256b, характеризующуюся диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), имеющей пики при углах 2θ, равных 21,1, 22,8, 20,1 и 18,9°.

39. Соединение по п.36, выбранное из:

I-257: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата и

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата;

I-257a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата;

I-257b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата и

его фармацевтически приемлемых солей.

40. Соединение по п.39, где соединение представляет собой кристаллическую Форму 1: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-3,4-дигидро-1H-изохромен-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)-пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата формулы I-257b, характеризующуюся диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), имеющей пики при углах 2θ, равных 25,2, 21,7, 18,6 и 14,5°.

41. Соединение по п.36, выбранное из:

I-263a: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата;

I-263b: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}-карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата и

его фармацевтически приемлемых солей.

42. Соединение по п.41, где соединение выбирают из

кристаллической Формы 1: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата формулы I-263a, характеризующуюся диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), имеющей пики при углах 2θ, равных 21,6, 19,5, 18,9 и 27,2°;

кристаллической Формы 2: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата формулы I-263a, характеризующуюся диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), имеющей пики при углах 2θ, равных 19,0, 13,0, 22,0 и 3,1°; или

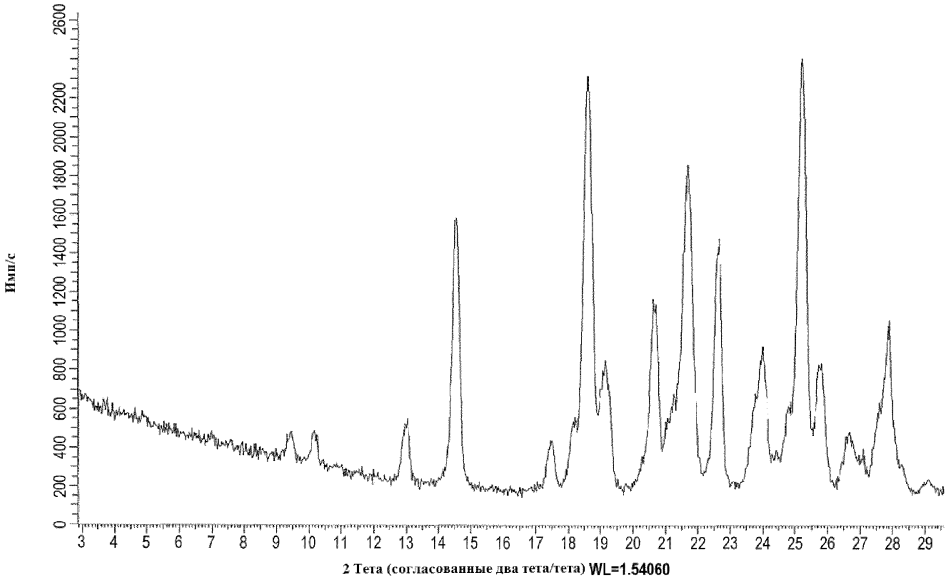
кристаллической Формы 3: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-метил-2-тиенил}карбонил)пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамата формулы I-263a, характеризующуюся диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), имеющей пики при углах 2θ, равных 15,6, 16,2, 18,0 и 20,0°.

43. Фармацевтическая композиция для лечения рака, включающая соединение или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-42 и фармацевтически приемлемый носитель.

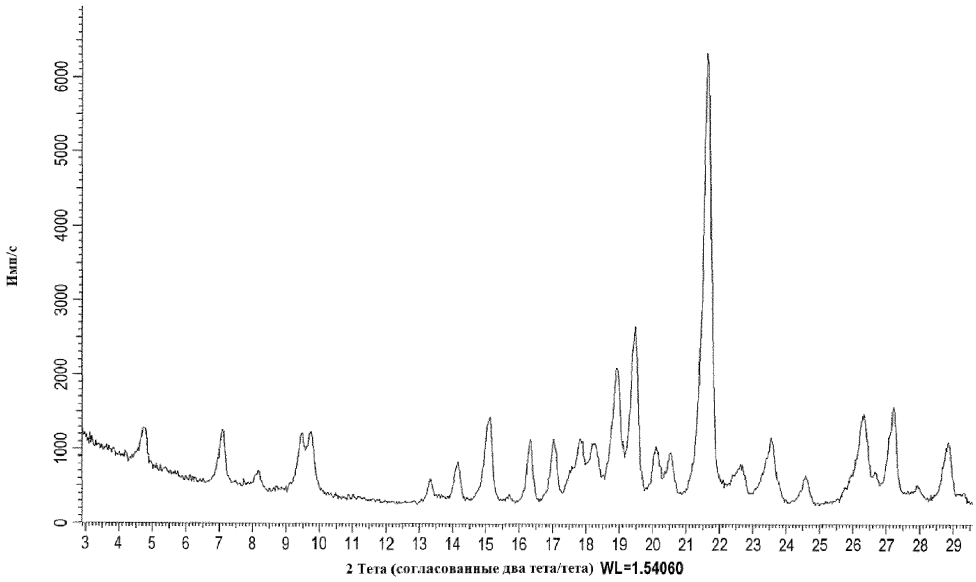
44. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему раком, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-42.

45. Применение соединения по любому из пп.1-42 для лечения рака.

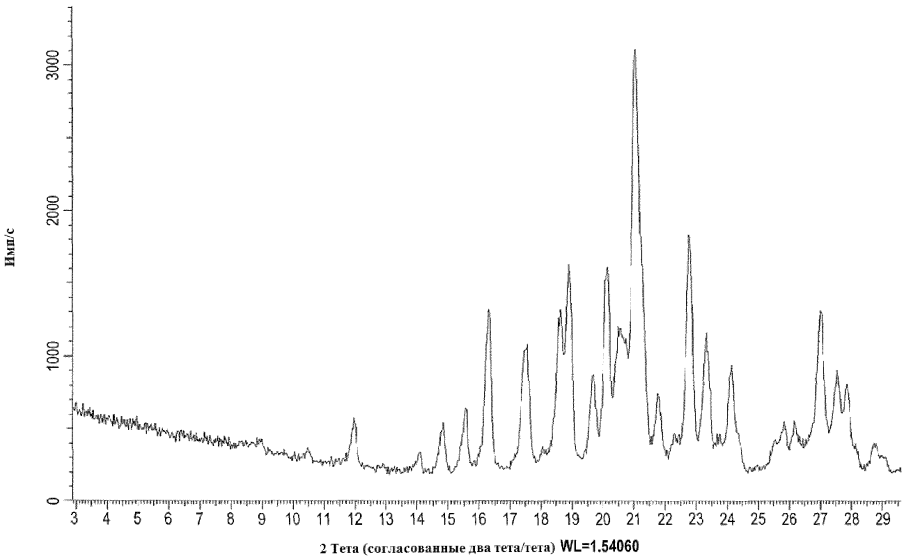
46. Применение соединения по любому из пп.1-42 в приготовлении лекарственного средства для лечения рака.



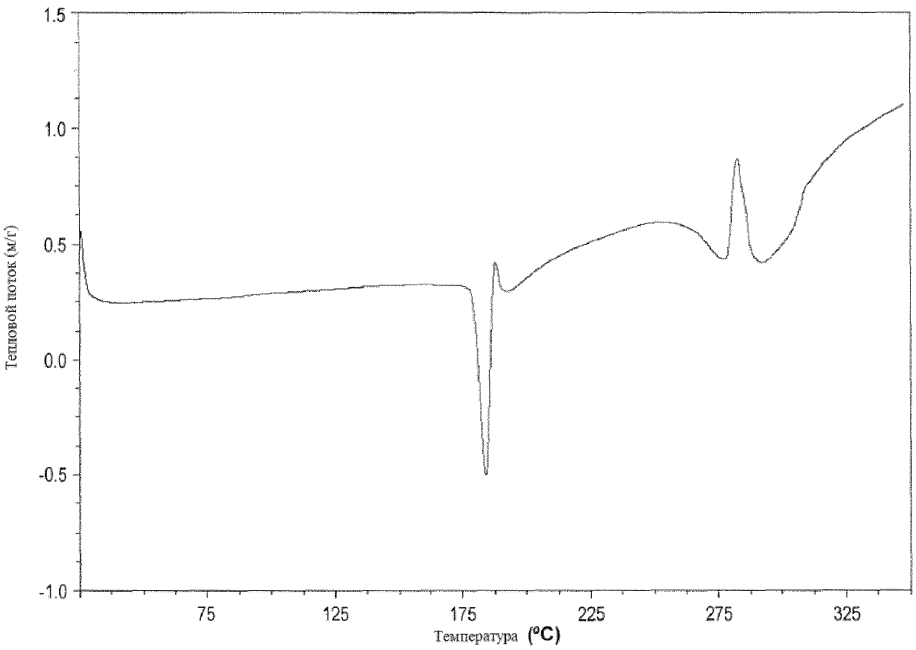
Фиг. 1


Имп/с
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
2 Тета (согласованные два тета/тета) WL=1.54060

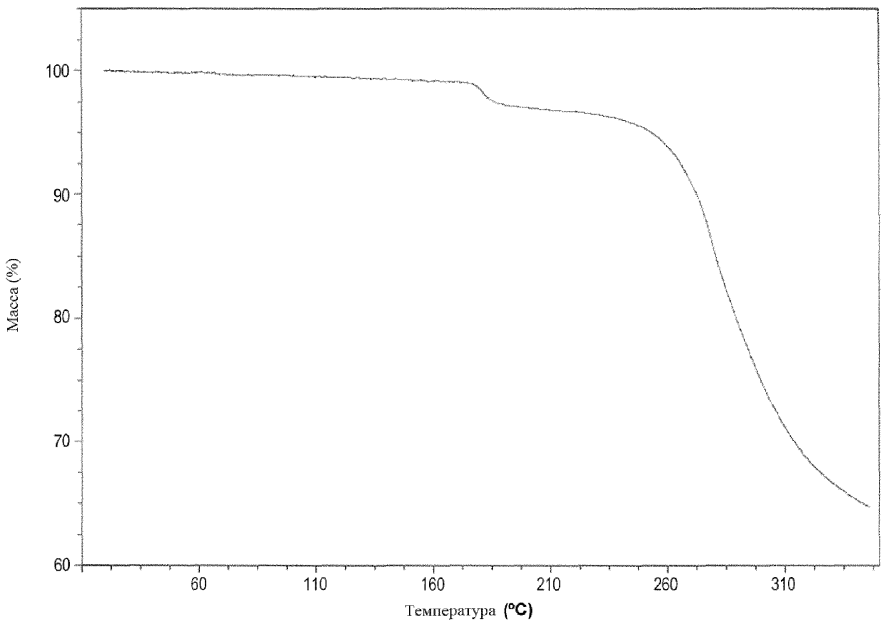
Фиг. 2


Имп/с
0
1000
2000
3000
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
2 Тета (согласованные два тета/тета) WL=1.54060

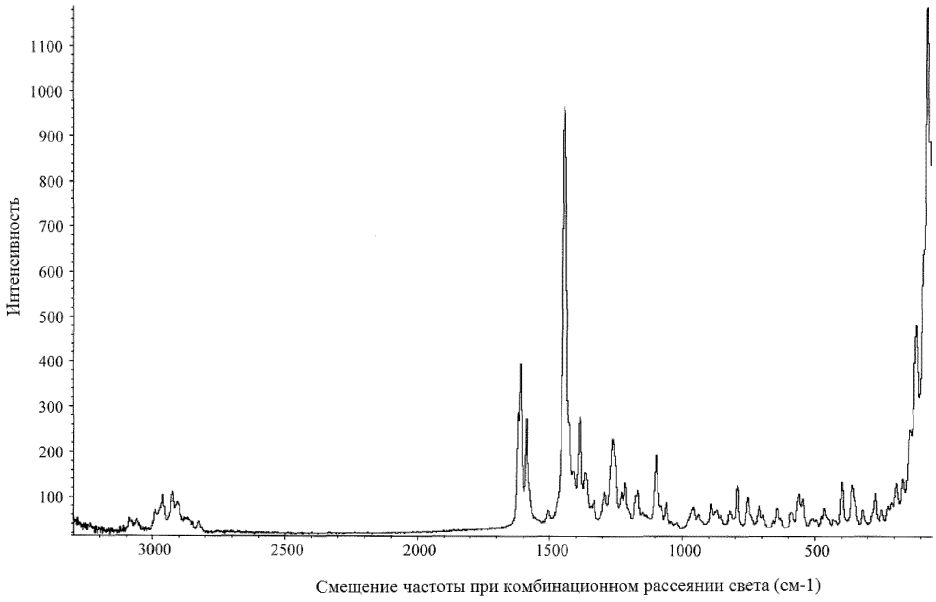
Фиг. 3


1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
Тепловой поток (мг/г)
75
125
175
225
275
325
Температура (°C)

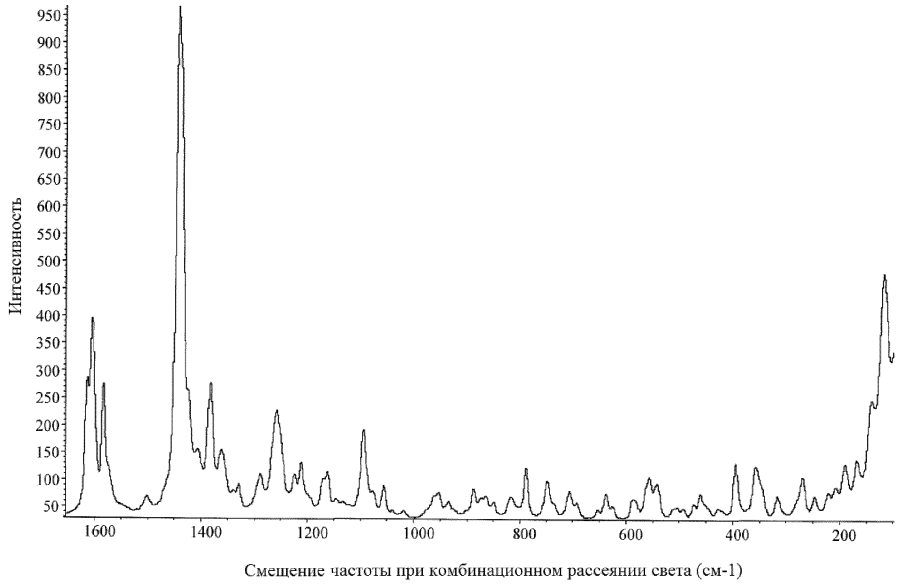
Фиг. 4


100
90
80
70
60
Масса (%)
60
110
160
210
260
310
Температура (°C)

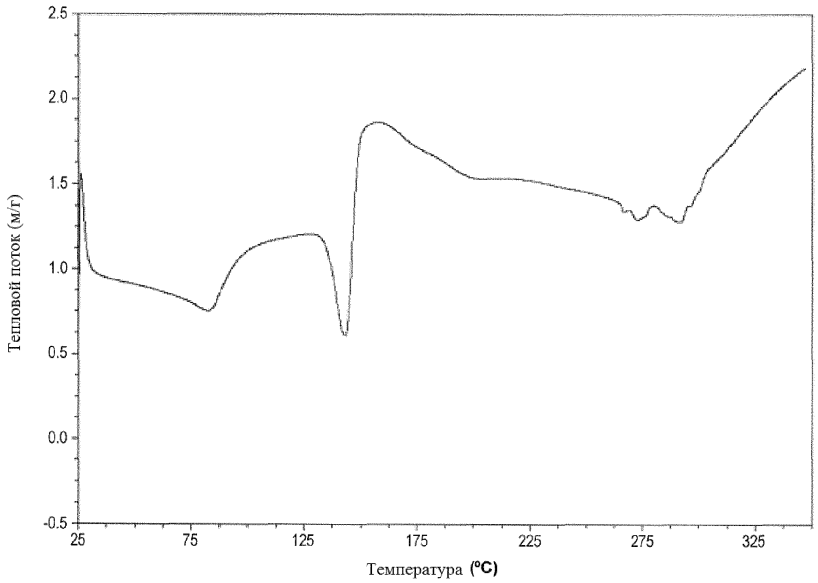
Фиг. 5


Интенсивность
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
3000
2500
2000
1500
1000
500
Смещение частоты при комбинационном рассеянии света (см-1)

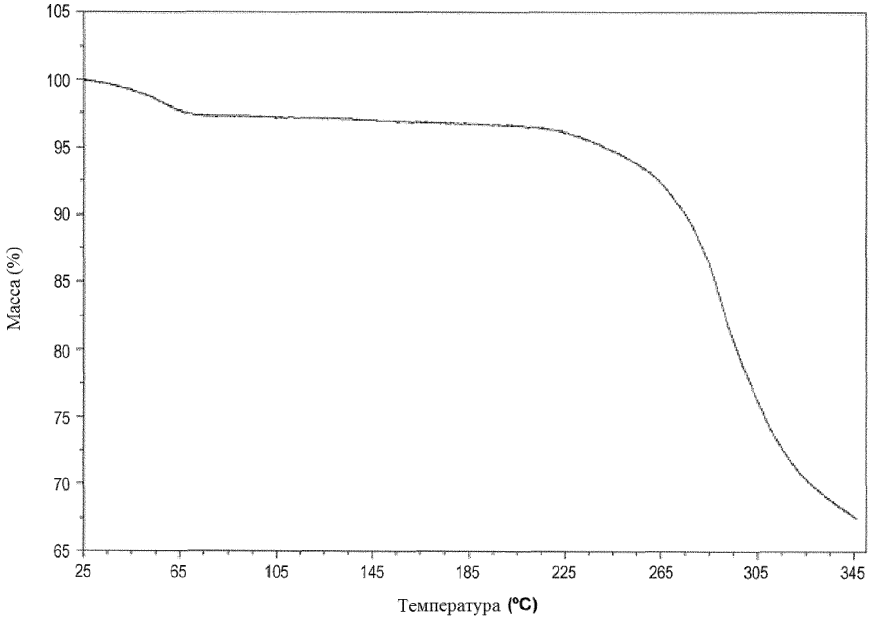
Фиг. 6


Интенсивность
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
Смещение частоты при комбинационном рассеянии света (см-1)

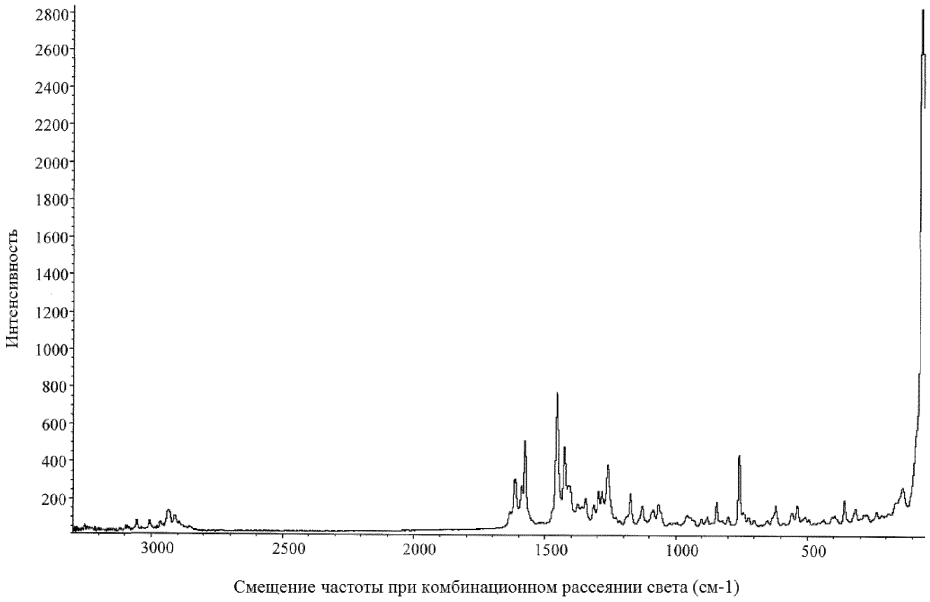
Фиг. 7


Тепловой поток (м/г)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
25
75
125
175
225
275
325
Температура (°C)

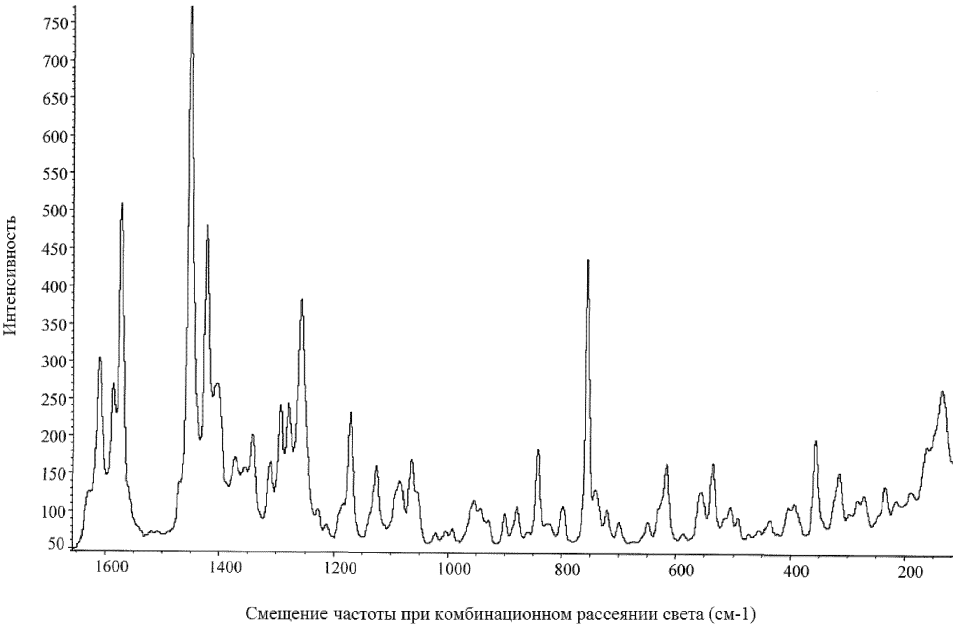
Фиг. 8


Масса (%)
105
100
95
90
85
80
75
70
65
25
65
105
145
185
225
265
305
345
Температура (°C)

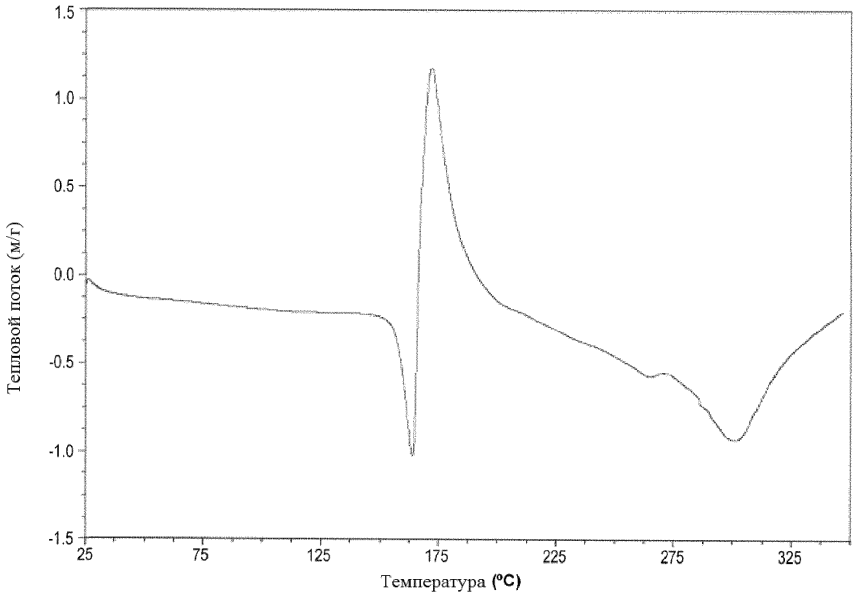
Фиг. 9


Интенсивность
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
3000
2500
2000
1500
1000
500
Смещение частоты при комбинационном рассеянии света (см-1)

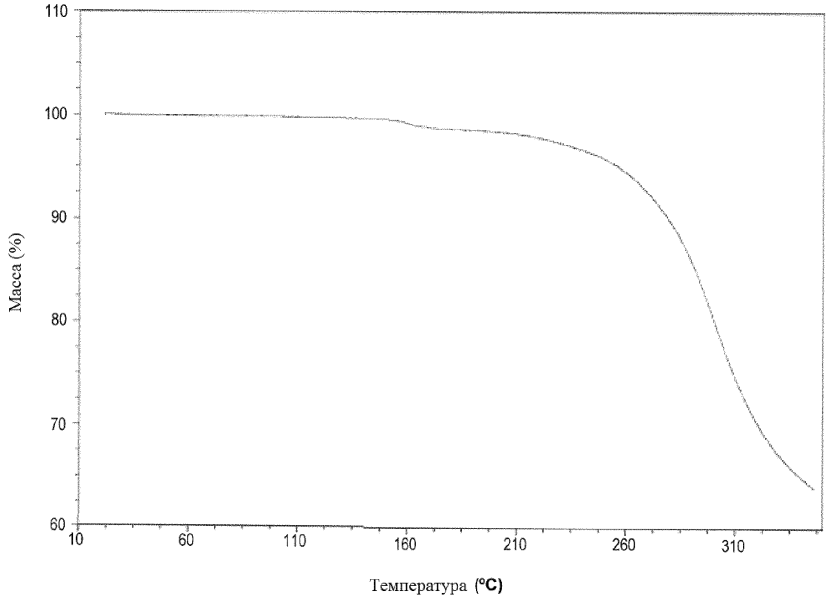
Фиг. 10


Интенсивность
750
700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
Смещение частоты при комбинационном рассеянии света (см-1)

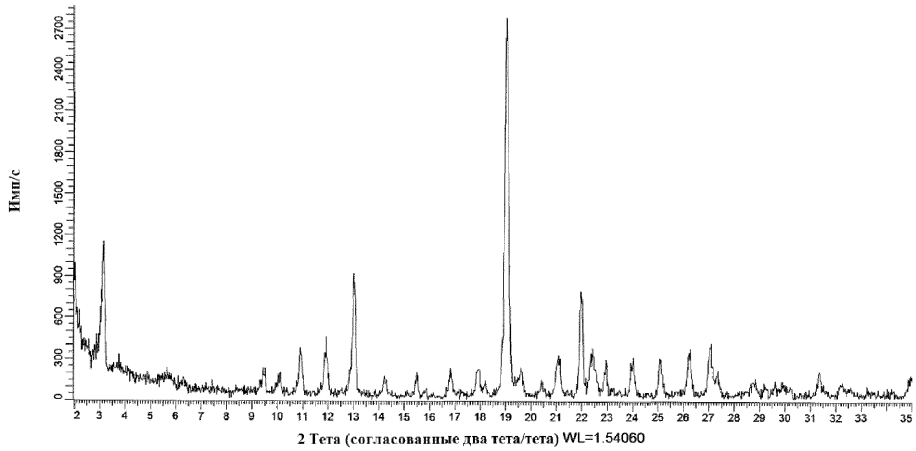
Фиг. 11



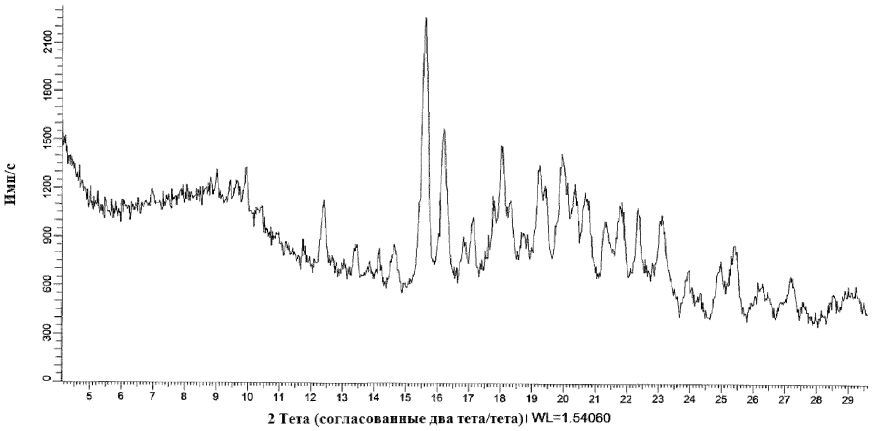
Фиг. 12



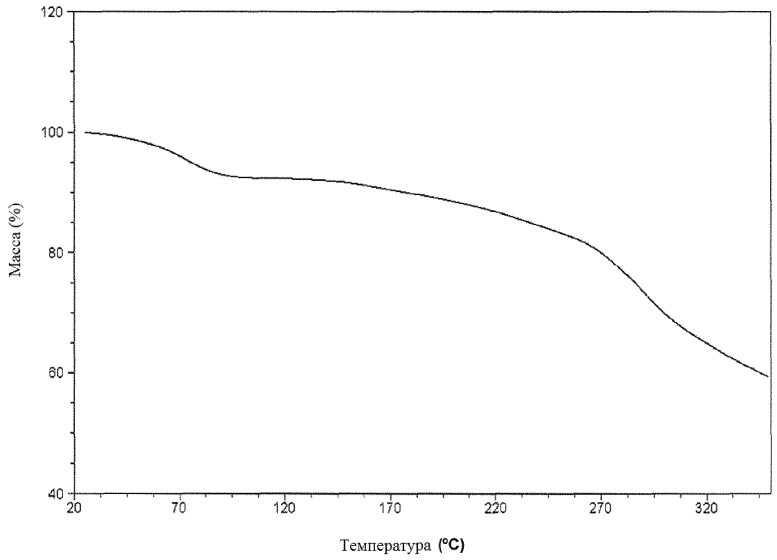
Фиг. 13



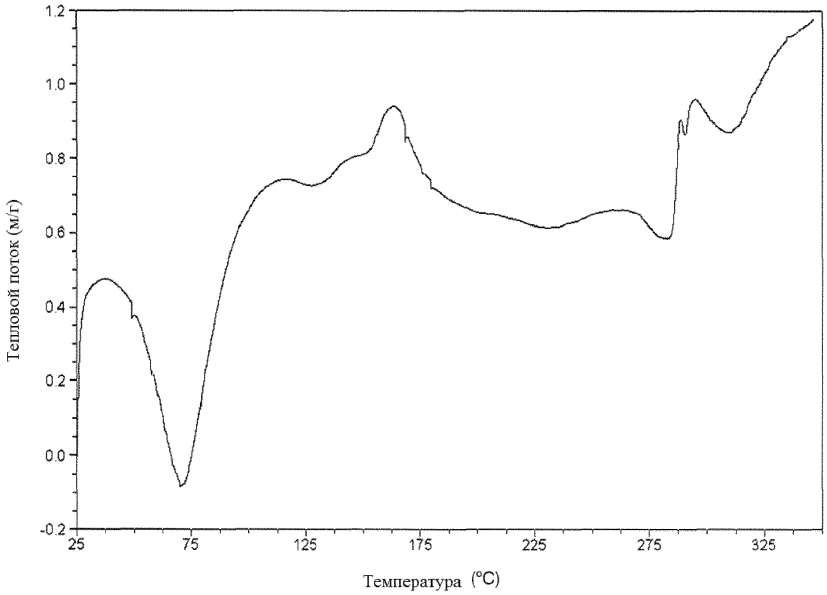
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17