РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 811 408**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 487/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 487/02 *(2023.08);* ***C07D 487/04*** *(2023.08);* ***C07D 513/04*** *(2023.08);* ***C07D 519/00*** *(2023.08);* ***A61K 31/495*** *(2023.08);* ***A61K 31/495*** *(2023.08);* ***A61K 31/505*** *(2023.08);* ***A61K 31/519*** *(2023.08);* ***A61P 3/10*** *(2023.08);* ***A61P 9/10*** *(2023.08);* ***A61P 19/02*** *(2023.08);* ***A61P 25/28*** *(2023.08);* ***A61P 35/00*** *(2023.08)*

(21)(22) Заявка: **2020128584, 28.01.2019**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.01.2019

Дата регистрации:
11.01.2024

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
29.01.2018 US 62/623,299

(43) Дата публикации заявки: **28.02.2022** Бюл. № 7

(45) Опубликовано: **11.01.2024** Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **31.08.2020**

(86) Заявка PCT:
US 2019/015469 (28.01.2019)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2019/148132 (01.08.2019)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
БЭЙЛИ, Эндрю (GB),
БЛЕЙЧ, Мэттью (US),
ШАРРЬЕ, Жан-Дамьен (GB),
ДОДД, Джеймс (GB),
ДАРРАНТ, Стивен (GB),
ЭНО, Мередит Сьюзанн (US),
ЭТКСЕБАРРИЯ И ХАРДИ, Горка (GB),
ЭВЕРИТТ, Саймон (GB),
ФРАЙСС, Дамьен (GB),
КЕЛЛИ, Шазия (GB),
НЕГТЕЛ, Рональд (GB),
МОЧАЛКИН, Игорь (US),
МОРТИМОР, Майкл (GB),
НОРТ, Кири (GB),
ПОРИЧИС, Филиппос (US),
ПУЛЛИН, Роберт (GB),
РЕЗЕРФОРД, Элистер (GB),
СТОРК, Пьер-Анри (GB),
ТВИН, Хетер Клэр (GB),
СЯО, Юйфан (US)

(73) Патентообладатель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE),
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2008138834 A1, 20.11.2008. WO 2004110990 A3, 23.12.2004. WO 2005070431 A1, 04.08.2005. WO 2006052913 A1, 18.05.2006. WO 2013131609 A1, 12.09.2013. WO 2014135245 A1, 12.09.2014. RU 2009128188 A, 27.01.2011.**

(54) ИНГИБИТОРЫ GCN2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

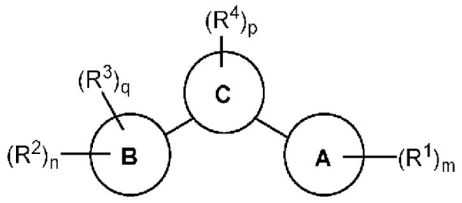
(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области органической химии и фармацевтики, а именно к соединениям, применимым для ингибирования общей регулирующей содержание аминокислот

RU 2811408 C2

RU 2811408 C2

киназы 2 с постоянной репрессией (GCN2). Раскрывается соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где значения радикалов такие, как раскрыто в формуле изобретения. Кроме того, раскрываются конкретные соединения, выбранные из группы, фармацевтическая композиция на основе представленных соединений, а также раскрыто применение указанных выше соединений для ингибирования GCN2 в биологическом образце и для получения лекарственного средства. Группа изобретений обеспечивает эффективное ингибирование GCN2. 5 н. и 26 з.п. ф-лы, 19 табл., 115 пр.



I

RU 2811408 C2

RU 2811408 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 811 408**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 487/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 487/02 *(2023.08);* ***C07D 487/04*** *(2023.08);* ***C07D 513/04*** *(2023.08);* ***C07D 519/00*** *(2023.08);* ***A61K 31/495*** *(2023.08);* ***A61K 31/495*** *(2023.08);* ***A61K 31/505*** *(2023.08);* ***A61K 31/519*** *(2023.08);* ***A61P 3/10*** *(2023.08);* ***A61P 9/10*** *(2023.08);* ***A61P 19/02*** *(2023.08);* ***A61P 25/28*** *(2023.08);* ***A61P 35/00*** *(2023.08)*

(21)(22) Application: **2020128584, 28.01.2019**

(24) Effective date for property rights:
28.01.2019

Registration date:
11.01.2024

Priority:
(30) Convention priority:
29.01.2018 US 62/623,299

(43) Application published: **28.02.2022** Bull. № **7**

(45) Date of publication: **11.01.2024** Bull. № **2**

(85) Commencement of national phase: **31.08.2020**

(86) PCT application:
US 2019/015469 (28.01.2019)

(87) PCT publication:
WO 2019/148132 (01.08.2019)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
BAYLY, Andrew (GB),
BLEICH, Matthew (US),
CHARRIER, Jean-Damien (GB),
DODD, James (GB),
DURRANT, Steven (GB),
ENO, Meredith Suzanne (US),
ETXEBARRIA I JARDI, Gorka (GB),
EVERITT, Simon (GB),
FRAYSSE, Damien (GB),
KELLY, Shazia (GB),
KNEGTEL, Ronald (GB),
MOCHALKIN, Igor (US),
MORTIMORE, Michael (GB),
NORTH, Kiri (GB),
PORICHIS, Filippos (US),
PULLIN, Robert (GB),
RUTHERFORD, Alistair (GB),
STORCK, Pierre-Henri (GB),
TWIN, Heather Clare (GB),
XIAO, Yufang (US)

(73) Proprietor(s):
MERCK PATENT GMBH (DE),
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

(54) GCN2 INHIBITORS AND THEIR USE

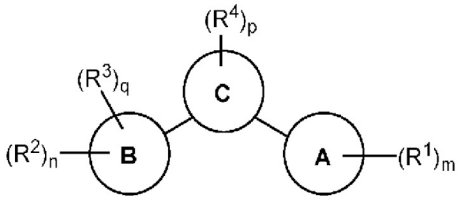
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry and pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to compounds useful for inhibiting general amino acid regulating kinase 2 with constant repression (GCN2). The following is disclosed: a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the meaning of the radicals is as disclosed in the claims. Besides, specific compounds selected from the group, a pharmaceutical composition based on the presented compounds are disclosed, and the use of the above compounds for inhibiting GCN2 in a biological sample and for obtaining a drug is also disclosed.

RU 2811408 C2

RU 2811408 C2



I

EFFECT: group of inventions provides effective inhibition of GCN2.

31 cl, 19 tbl, 115 ex

RU 2811408 C2

RU 2811408 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) испрашивается приоритет по предварительной заявке U.S. № 62/623299, поданной 29 января 2018 г., содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применимых для ингибирования общей регулирующей содержание аминокислот киназы 2 с постоянной репрессией ("GCN2"). Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и способам применения указанных композиций для лечения разных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] GCN2 (общая регулирующая содержание аминокислот киназа 2 с постоянной репрессией) представляет собой повсеместно экспрессирующуюся протеинкиназу, участвующую в клеточных ответах на недостаток аминокислот в эукариотах (Castilho et al., 2014). Недостаток одной или большего количества аминокислот в клетках приводит к накоплению незаряженных родственных транспортных RNAs (tRNAs), которые прямо связывает GCN2, что приводит к активации киназы и фосфорилированию эукариотного фактора инициирования 2 α (eIF2α) по серину 51 (Wek et al., 1989; Dong et al., 2000). Фосфорилирование eIF2α приводит к инициированию трансляции белка, что вызывает уменьшение трансляции большей части mRNAs, приводящему к уменьшению общего использования аминокислот. Одновременно фосфорилирование eIF2α усиливает трансляцию специфического поднабора mRNAs, содержащих некоторые открытые рамки считывания в обратном направлении в их 5' нетранслированных областях (5'-UTRs), таких как фактор транскрипции ATF4 у млекопитающих (Vattem and Wek, 2004), который стимулирует восстановление гомеостаза белка. Поэтому GCN2 является критическим детерминантом гибели клеток в ответ на уменьшение содержания аминокислот.

[0004] Индуцирование клеточных ответов на недостаток аминокислот оказывается важным механизмом регуляции иммунной системы млекопитающего, в особенности при некоторых заболеваниях, включающих рак и аутоиммунитет. Сообщали, что разные типы иммуносупрессивных клеток, участвующих в регулировании иммунных ответов в этих случаях, включают толерогенные дендритные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), толерогенные/M2 макрофаги и сами раковые клетки, используют уменьшение содержания аминокислот для подавления Т-клеточных ответов (Munn et al., 2004; Munn et al., 2005; Rodriguez et al., 2010; Whyte et al., 2011; Uyttenhove et al., 2003). Это осуществляется путем внутриклеточного транспорта аминокислот, связанного со сверхэкспрессией катаболизирующих аминокислоты ферментов в этих клетках, таких как катаболизирующие триптофан ферменты индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) и триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO) и катаболизирующие аргинин ферменты аргиназа 1 и 2 (ARG1, ARG2). В результате в этих клетках могут уменьшаться локальные внутриклеточные концентрации конкретных аминокислот независимо от их местонахождения и поэтому антигенспецифическим образом индуцируется активность GCN2 в находящихся рядом Т-клетках (Munn et al., 2004). Показано, что у мышей in vitro и in vivo уменьшение локальных концентрации триптофана или аргинина, например, с помощью экспрессирующих IDO- или ARG1 дендритных клеток, индуцирует пролиферативную блокировку и толерантность в Т-

клетках зависимым от GCN2 образом (Munn et al., 2005; Rodriguez et al., 2007; Fletcher et al., 2015). Кроме того, индуцирование и/или поддержание MDSCs и иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток (T-regs) также может зависеть от активности GCN2 при условиях уменьшения содержания аминокислот (Fletcher et al., 2015; Fallarino et al., 2006). Кроме того, в другой публикации указано на участие активации GCN2 посредством IDO в толерогенных макрофагах, как ключевой механизм подавления системных аутоиммунных ответов на апоптические клетки (Ravishankar et al., 2015). Эти данные показывают, что GCN2 является возможным ключевым эффектором иммуносупрессивных эффектов уменьшения содержания аминокислот, связанных с разными патологическими состояниями.

[0005] Для разрастания начинающихся раковых заболевании необходимо обойти противораковый иммунитет хозяина (Corthay, 2014). Это можно выполнить путем модуляции представления опухолевого антигена и/или путем использования механизмов ухода опухоли от иммунного надзора для активного подавления иммунной атаки. Значительную экспрессию катаболизирующих аминокислоту ферментов, таких как IDO и ARG1, наблюдали для значительной части пациентов с раком, у которых имелись опухоли разных типов, в самих раковых клетках и в типах иммуносупрессивных клеток хозяина, которые накапливаются в опухолях, дренирующих опухоль лимфатических узлах и/или периферическом кровотоке (Uyttenhove et al., 2003; Pilotte et al., 2012; Zea et al., 2005). Поэтому уменьшение содержания аминокислот может быть эффективным и распространенным механизмом ухода опухоли от иммунного надзора, при котором ограничивается противораковый иммунитет. Установлено, что уменьшение содержания аминокислот в опухолях и дренирующих опухоль лимфатических узлах является механизмом резистентности у имеющимся иммуноонкологическим средствам, включая антитела, блокирующие рецептор контрольных точек, в некоторых сингенных моделях опухолей на мышах (Holmgaard et al., 2013; Spranger et al., 2014). В связи с этим ингибиторы IDO и TDO в настоящее время все шире используются в клинических исследованиях рака и ингибиторы катаболазы дополнительной аминокислоты находятся в доклинической разработке. Соответственно, ингибиторы GCN2 также могут быть применимы для лечения рака путем разрушения узлового эффекторного сигнала при уменьшении содержания аминокислот в иммунной системе и для обеспечения противоракового иммунного ответа. Генетическая абляция GCN2 хорошо переносится мышами при стандартных условиях роста (Zhang et al., 2002) и ингибиторы GCN2 могут найти более широкое применение, чем ингибиторы катаболазы отдельной аминокислоты, поскольку GCN2 реагирует на уменьшение содержания некоторых разных аминокислот.

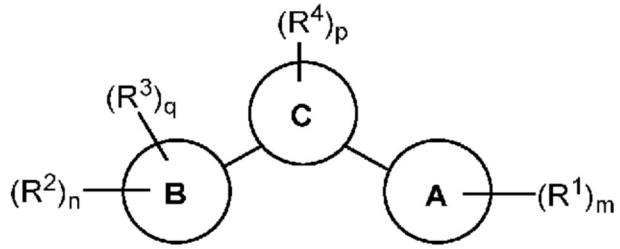
[0006] Кроме того, в отличие от нормальных тканей, в разных опухолях людей наблюдалась активация и сверхэкспрессия GCN2 (Ye et al., 2010; Wang et al., 2013). Уменьшение содержания GCN2 приводило к уменьшению роста эмбриональных фибробластов у мышей и раковых клеток у людей in vitro при условиях сильного уменьшения содержания аминокислот или глюкозы и блокировало рост ксенотрансплантатов опухолей людей у мышей (Ye et al., 2010). Поэтому ингибиторы GCN2 могут оказывать прямое противораковое воздействие вследствие частого нарушения подачи питательных веществ в микроокружение опухоли.

[0007] По этим причинам необходима разработка активных и селективных ингибиторов GCN2 для лечения рака, в виде от дельных средств или в комбинации, например, с антителами, блокирующими контрольные точки CTLA4 и PD1/PD-L1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Установлено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и

фармацевтически приемлемые содержащие их композиции, эффективны в качестве ингибиторов GCN2 киназы. Такие соединения обладают общей формулой I:



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

[0009] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемые содержащие их композиции, применимы для лечения различных заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с регуляцией сигнальных путей с участием GCN2 киназы. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают описанные в настоящем изобретении.

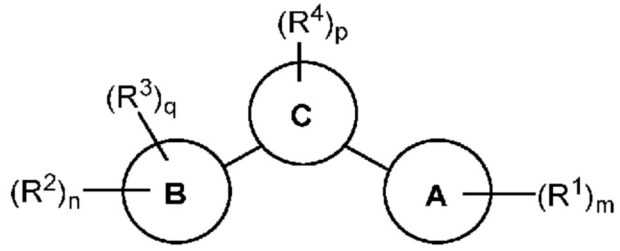
[0010] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для исследования фермента GCN2 в биологических и патологических явлениях; исследования путей внутриклеточной передачи сигналов в тканях организма; и сравнительного исследования новых ингибиторов GCN2 или других регуляторов киназ, путей передачи сигналов и содержания цитокина in vitro или in vivo.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения:

[0011] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их композиции, применимы в качестве ингибиторов протеинкиназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение ингибирует GCN2.

[0012] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



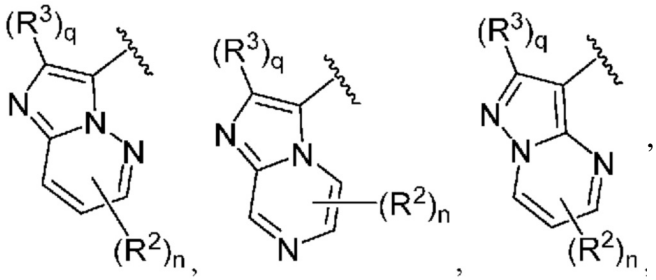
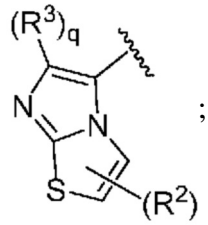
I

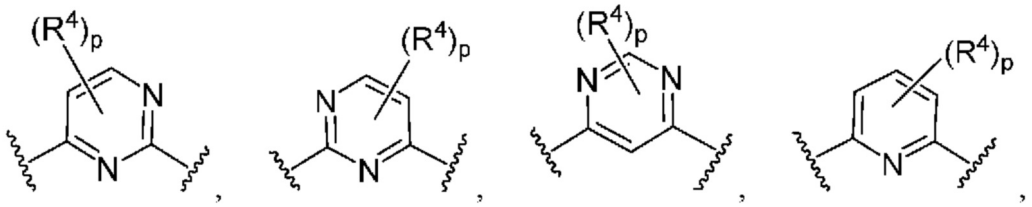
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

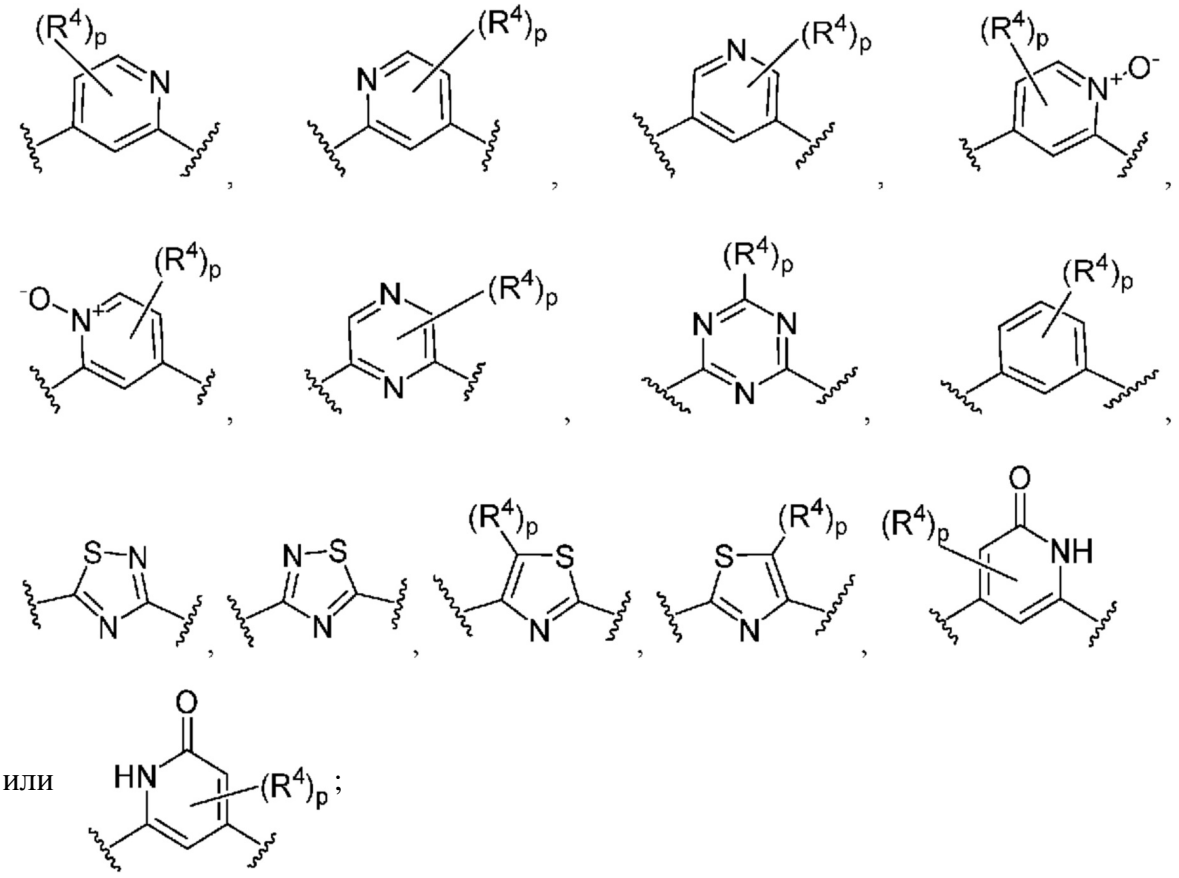
кольцо A выбрано из группы, включающей 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо, 4-8-членное частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, необязательно сконденсировано с 5-6-членным ароматическим кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо,

содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или

Het, где Het представляет собой 4-8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное насыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное насыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 7-12-членное насыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

Кольцо B представляет собой  , или  ;

Кольцо C представляет собой 



каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-6} алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу; или

две группы R вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь;

две группы R необязательно вместе с находящимися между ними атомами образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

каждый R' независимо означает водород или C_{1-3} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном;

каждый из R^1 независимо означает водород, галоген, -CN, $-NO_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-C(O)N{=}S(O)(R)_2$, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, -OR, $-ON(R)SO_2R$, $-P(O)(R)_2$, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NH)R, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(NH_2)_2(O)OH$,$-N{=}S(O)(R)_2$, $-C(R)_2S(=O)(=NH)R$, $-C(R)_2NHSO_2CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2N(R)S(O)_2R$ или R; или:

две группы R^1 вместе необязательно образуют =O, =NH или $=NS(O)_2R$; или

две группы R^1 вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь;

каждый из R^2 независимо означает водород, галоген, -CN, $-C(O)N(R')_2$, -OR', $-N(R')_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -O-фенил или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 4-8-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

R^3 означает водород, галоген, -CN, -OR', $-N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, фенил или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

R^4 означает водород, галоген, -CN, -OR, $-N=S(O)(R)_2$, $-N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0 или 1; и

q равно 0 или 1.

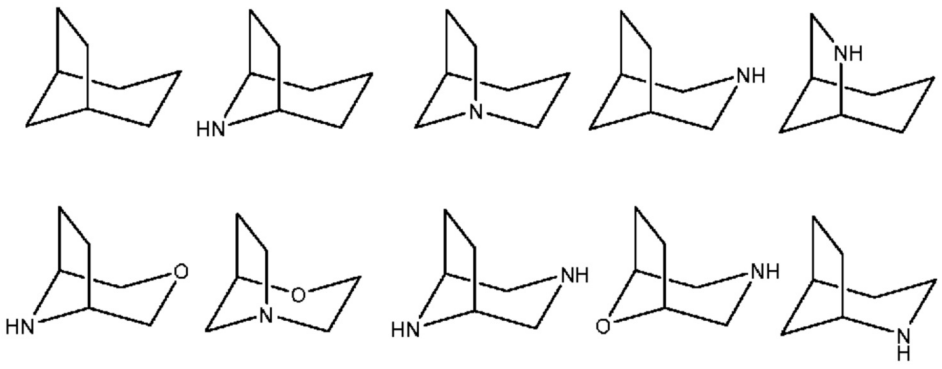
2. Соединения и определения:

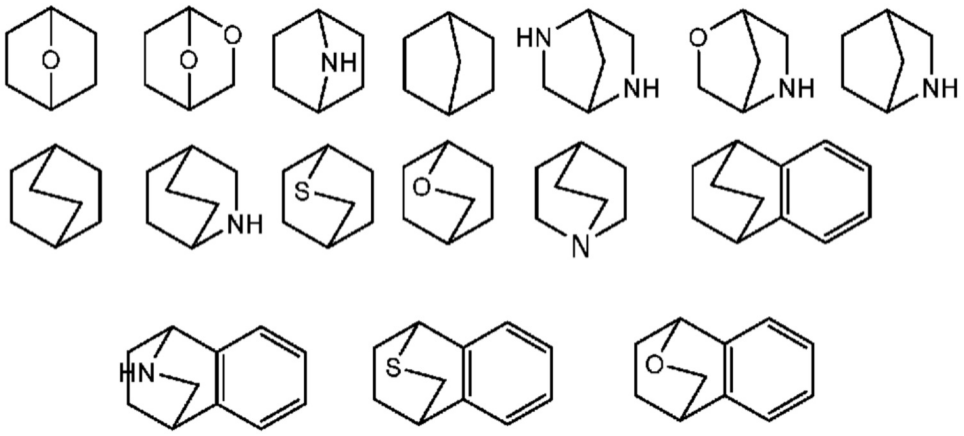
[0013] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают описанные в целом в настоящем изобретении и они дополнительно иллюстрируются классами, подклассами и типами, раскрытыми в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении применимы следующие определения, если не указано иное. Для задач настоящего изобретения химические элементы описываются в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие положения органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полные содержания которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[0014] Термин "алифатический" или "алифатическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает обладающую линейной цепью (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или большее количество кратных связей, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или большее количество кратных связей, но не является ароматическим (также называющиеся в

настоящем изобретении, как "карбоцикл", "циклоалифатический" или "циклоалкил"), который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") означает моноциклический C_3-C_6 углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или большее количество кратных связей, но не является ароматическим, который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0015] При использовании в настоящем изобретении термин "мостиковая бициклическая" означает любую бициклическую кольцевую систему, т. е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную, содержащую по меньшей мере один мостик. По определению IUPAC "мостик" представляет собой неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, где "головой мостика" является любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или большим количеством скелетных атомов (исключая водород). В некоторых вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, указанные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому способному к замещению атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой способный к замещению атом азота мостиковой бициклической группы необязательно является замещенным. Типичные мостиковые бициклические системы включают:





[0016] Термин "низший алкил" означает C_{1-4} линейную или разветвленную алкильную группу. Типичными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

[0017] Термин "низший галогеналкил" означает C_{1-4} линейную или разветвленную алкильную группу, которая замещена одним или большим количеством атомов галогенов.

[0018] Термин "гетероатом" означает один или большее количество атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота или; способный к замещению атом азота гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0019] Термин "ненасыщенный" при использовании в настоящем изобретении означает, что фрагмент содержит одну или большее количество кратных связей.

[0020] При использовании в настоящем изобретении термин "двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная, углеводородная цепь" означает двухвалентные алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые цепи, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящем изобретении.

[0021] Термин "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т. е. $-(CH_2)_n-$, где n является положительным целым числом, предпочтительно равным от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или большее количество метиленовых атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0022] Термин "алкенилен" означает двухвалентную алкенильную группу. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или большее количество атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0023] При использовании в настоящем изобретении термин "циклопропиленил" означает двухвалентную циклопропильную группу следующей структуры:  .

[0024] Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

[0025] Термин "арил" при использовании по отдельности или в качестве части более крупного фрагмента, такого как "арилалкил", "арилалкоксигруппа" или "арилоксиалкил", означает моноциклические или бициклические кольцевые системы, содержащие всего от 5 до 14 элементов кольца, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 элементов кольца. Термин "арил" можно использовать взаимозаменяемым образом с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, "арил" означает ароматическую кольцевую систему, которая включает, но не ограничивается только ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., который может содержать один или большее количество заместителей. В объем термина "арил", как он используется в настоящем изобретении, также входит группа, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством неароматических колец, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п.

[0026] Термины "гетероарил" и "гетероар-", при использовании по отдельности или в качестве части более крупного фрагмента, например, "гетероарилалкил" или "гетероарилалкоксигруппа", означают группы, содержащие от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащие 6, 10 или 14 π-электронов, обобщенных в циклической системе; и содержащие в дополнение к атомам углерода от 1 до 5 гетероатомов. Термин "гетероатом" означает азот, кислород или серу и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают, без наложения ограничений, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании в настоящем изобретении также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклильных колец, где радикал или положение присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" можно использовать взаимозаменяемым образом с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", любой из этих терминов включают кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарилом, где алкильные и гетероарильные фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

[0027] При использовании в настоящем изобретении термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используют взаимозаменяемым образом и означают стабильный 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным и содержит в дополнение к атомам углерода один или большее количество, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов, определенных

выше. При использовании применительно к кольцевому атому гетероцикла термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей кислород, серу или азот, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

[0028] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к стабильной структуре и любой из кольцевых атомов необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без наложения ограничений, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклильное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют взаимозаменяемым образом в настоящем изобретении и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, такие как индолинил, 3H-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклилом, где алкильные и гетероциклильные фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

[0029] При использовании в настоящем изобретении термин "частично ненасыщенный" означает кольцевой фрагмент, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" включает кольца, включающие несколько кратных связей, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в настоящем изобретении.

[0030] Как указано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Обычно термин "замещенный", независимо от того, находится ли перед ним термин "необязательно", означает, что один или большее количество атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом способном к замещению положении группы и, если более, чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более, чем одним заместителем, выбранным из заданной группы, заместители в разных положениях могут быть одинаковыми или разными. Комбинациями заместителей, приведенных в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин "стабильное" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые существенно не меняются при условиях, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах осуществления их извлечение, очистку и применение для одной или большего количества задач, раскрытых в настоящем изобретении.

[0031] Подходящие одновалентные заместители по способному к замещению атому углерода "необязательно замещенной" группы независимо являются галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{o}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; -

$(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен группой R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ который может быть замещен группой R°; -CH=CHPh, который может быть замещен группой R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-пиридил который может быть замещен группой R°; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)C(S)R°$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)N(R°)_2$; $-N(R°)C(S)N(R°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$; $-N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)N(R°)_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R°$; $-C(S)R°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSi(R°)_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$, —SC(S)SR°; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(R°)_2$; $-C(S)N(R°)_2$; $-C(S)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)N(R°)_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $-C(O)C(O)R°$; $-C(O)CH_2C(O)R°$; $-C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0-4}SSR°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$; $-S(O)_2N(R°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)(NR°)R°$; $-N(R°)S(O)_2N(R°)_2$; $-N(R°)S(O)_2R°$; $-N(R°)S(O)(NR°)(R°)_2$; $-N(OR°)R°$; $-N=S(O)(R°)_2$; $-N(OR°)SO_2R°$; $-C(NH)N(R°)_2$; $-P(O)_2R°$; $-P(O)(R°)_2$; $-OP(O)(R°)_2$; $-OP(O)(OR°)_2$; $-Si(R°)_3$; $-(C_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен)$O-N(R°)_2$; или $-(C_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен)$C(O)O-N(R°)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо означает водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или, независимо от приведенного выше определения, два независимо содержащихся R°, вместе с находящимся между ними атомом (атомами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, которое может быть замещенным, как определено ниже.

[0032] Подходящие одновалентные заместители у R° (или в кольце, образованном из двух независимо содержащихся R° вместе с находящимися между ними атомами), независимо означают галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^{\lambda}$, -(галоген-R^{λ}), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\lambda}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\lambda})_2$; -O(галоген-$R^{\lambda}$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\lambda}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\lambda}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\lambda}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\lambda}$, $-(CH_2)_{0-2}N(R^{\lambda})_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{\lambda})_3$, $-OSi(R^{\lambda})_3$, $-C(O)SR^{\lambda}$, $-(C_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен)$C(O)OR^{\lambda}$ или $-SSR^{\lambda}$, где каждый R^{λ} является незамещенным или, если перед ним указан "галоген", замещен только одним или большим количеством галогенов и независимо выбран из группы, включающей C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода в R° включают =O и =S.

[0033] Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода в "необязательно замещенной" группе включают следующие: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $=NSO_2R^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где в каждом независимом случае появления R^* выбран из группы, включающей водород, C_{1-6} алифатическую группу которое может быть замещенным,

как определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными способными к замещению атомами углерода "необязательно замещенной" группы включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где в каждом независимом случае появления R^* выбран из группы, включающей водород, C_{1-6} алифатическую группу которое может быть замещенным, как определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[0034] Подходящие заместители алифатической группы в R^* включают галоген, $-R^\lambda$, $-(галоген-R^\lambda)$, -OH, $-OR^\lambda$, $-O(галоген-R^\lambda)$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\lambda$, $-NH_2$, $-NHR^\lambda$, $-N(R^\lambda)_2$ или $-NO_2$, где каждый R^λ является незамещенным или, если перед ним указан "галоген", замещен только одним или большим количеством галогенов и независимо означает C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[0035] Подходящие заместители по способному к замещению атому азота в "необязательно замещенной" группе включают $-R^\dagger$, $-N(R^\dagger)_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2N(R^\dagger)_2$, $-C(S)N(R^\dagger)_2$, $-C(NH)N(R^\dagger)_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый $R^\dagger$ независимо означает водород, C_{1-6} алифатическую группу которое может быть замещенным, как определено ниже, незамещенный -OPh или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или, независимо от приведенного выше определения, два независимо содержащихся $R^\dagger$ вместе с находящимся между ними атомом (атомами) образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[0036] Подходящие заместители алифатической группы в $R^\dagger$ независимо означают галоген, $-R^\lambda$, $-(галоген-R^\lambda)$, -OH, $-OR^\lambda$, $-O(галоген-R^\lambda)$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\lambda$, $-NH_2$, $-NHR^\lambda$, $-N(R^\lambda)_2$ или $-NO_2$, где каждый R^λ является незамещенным или, если перед ним указан "галоген", замещен только одним или большим количеством галогенов и независимо означает C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[0037] При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соли, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки являются подходящими для соприкосновения с тканями людей и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и соответствуют разумному отношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge

et al., подробно описали фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают образованные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли амина, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота или по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

[0038] Соли, образованные из подходящих оснований, включают соли щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Типичные соли щелочного или щелочноземельного металла l включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, если они являются подходящими, нетоксичные соли аммониевого, четвертичного аммониевого и аминного катионов, образованные с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0039] Если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем изобретении, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R и S конфигурации каждого асимметрического центра, Z и E изомеры относительно двойных связей и Z и E конформационные изомеры. Поэтому, отдельные стреохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем изобретении, также включают соединения, которые различаются только присутствием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, обладающие предлагаемыми структурами, включая в которых имеется замена водорода на дейтерий или тритий или замена углерода на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения применимы, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления R^x в предлагаемом соединении включает один или большее количество атомов дейтерия.

[0040] При использовании в настоящем изобретении термин "ингибитор"

определяется, как соединение, которое связывается с и/или ингибирует GCN2 с измеримым сродством. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обладает значением IC_{50} и/или константы связывания, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

[0041] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, может быть привязано детектируемым фрагментом. Следует понимать, что такие соединения применимы в качестве визуализирующих средств. Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что детектируемый фрагмент может быть присоединен к предлагаемому соединению с помощью подходящего заместителя. При использовании в настоящем изобретении термин "подходящий заместитель" означает фрагмент, который способен к ковалентному присоединению к детектируемому фрагменту. Такие фрагменты хорошо известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники и включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминный фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент, если указать только некоторые примеры. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть прямо присоединены к предлагаемому соединению или через присоединенную группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты могут быть присоединены с помощью клик-химии. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты могут быть присоединены посредством 1,3-циклоприсоединения азида к алкину, необязательно в присутствии медного катализатора. Методики использования клик-химии известны в данной области техники и включают описанные в публикации Rostovtsev et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 и Sun et al., Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

[0042] При использовании в настоящем изобретении термин "детектируемый фрагмент" используется взаимозаменяемым образом с термином "метка" и относится к любому фрагменту, способному к детектированию, например, первичные метки и вторичные метки. Первичные метки, такие как радиоизотопы (например, тритий, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S или ^{14}C), масс-спектрометрические метки и флуоресцентные метки являются генерирующими сигналы репортерными группами, которые можно детектировать без дополнительных модификаций. Детектируемые фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

[0043] Термин "вторичная метка" при использовании в настоящем изобретении означает фрагменты, такие как биотин и разные антигены белков, в которых для выработки детектируемого сигнала необходимо наличие второго промежуточного продукта. Для биотина вторичный промежуточный продукт может включать конъюгаты стрептавидин-фермент. Для антигенных меток вторичные промежуточные продукты могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы действуют, как вторичные метки, поскольку они переносят энергию к другой группе в процессе безызлучательного флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET) и вторая группа вырабатывает детектируемый сигнал.

[0044] Термины "флуоресцентная метка", "флуоресцентный краситель" и "флуорофор" при использовании в настоящем изобретении означают фрагменты, которые поглощают световую энергию при определенной длине волны возбуждения и испускают световую энергию при другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются только ими: красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa

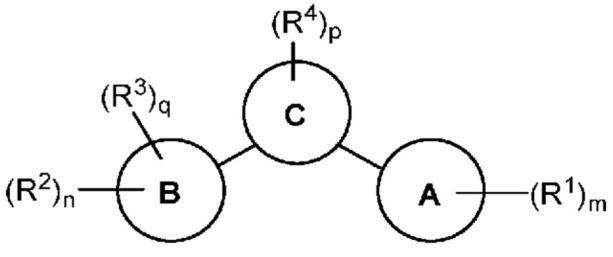
Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3,5, Cy5,5), Dansyl, Dapoxyl, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, красители IRD (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamine родамин B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пирен, родамин B, родамин 6G, родамин Green, родамин Red, Rhodol Green, 2',4',5',7'-тетрабромульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

[0045] Термин "масс-спектрометрическая метка" при использовании в настоящем изобретении означает любой фрагмент, который можно однозначно детектировать по его массе с использованием методик детектирования посредством масс-спектрометрии (MS). Примеры масс-спектрометрических меток включают высвобождающие электрофор метки, такие как N-[3-[4'-[(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил] изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфенокси)]метилацетофенон и их производные. Синтез и использование этих масс-спектрометрических меток описаны в патентах U.S. 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры масс-спектрометрических меток включают, но не ограничиваются только ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды разной длины и основного состава, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры разной длины и с разным составом мономеров. В качестве масс-спектрометрических меток также можно использовать большое количество органических молекул, нейтральных и заряженных (биомолекулы или синтетические соединения) с подходящим диапазоном молекулярных масс (100-2000 Да).

[0046] Термины "измеримое сродство" и "измеримо ингибирование" при использовании в настоящем изобретении означает измеримое изменение активности протеинкиназы GCN2 при переходе от образца, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или содержащую его композицию и протеинкиназу GCN2, к эквивалентному образцу, содержащему протеинкиназу GCN2, при отсутствии указанного соединения или содержащей его композиции.

3. Описание типичных вариантов осуществления:

[0047] Как указано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



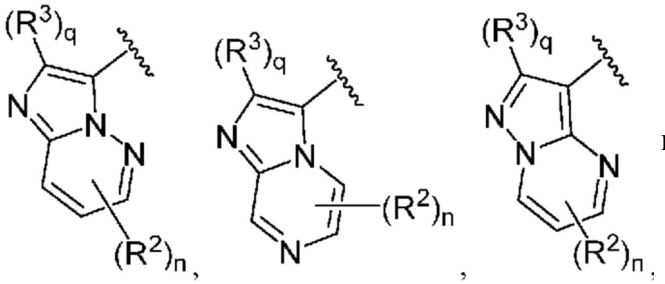
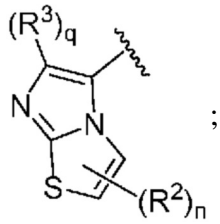
I

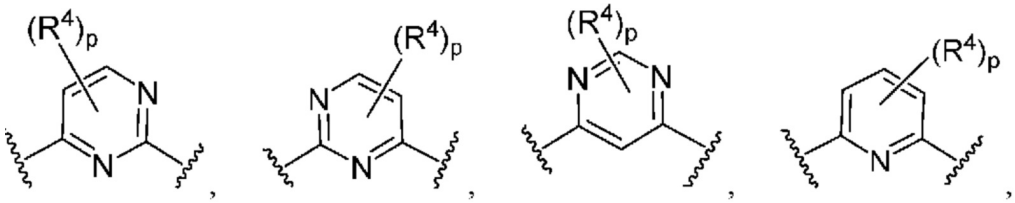
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

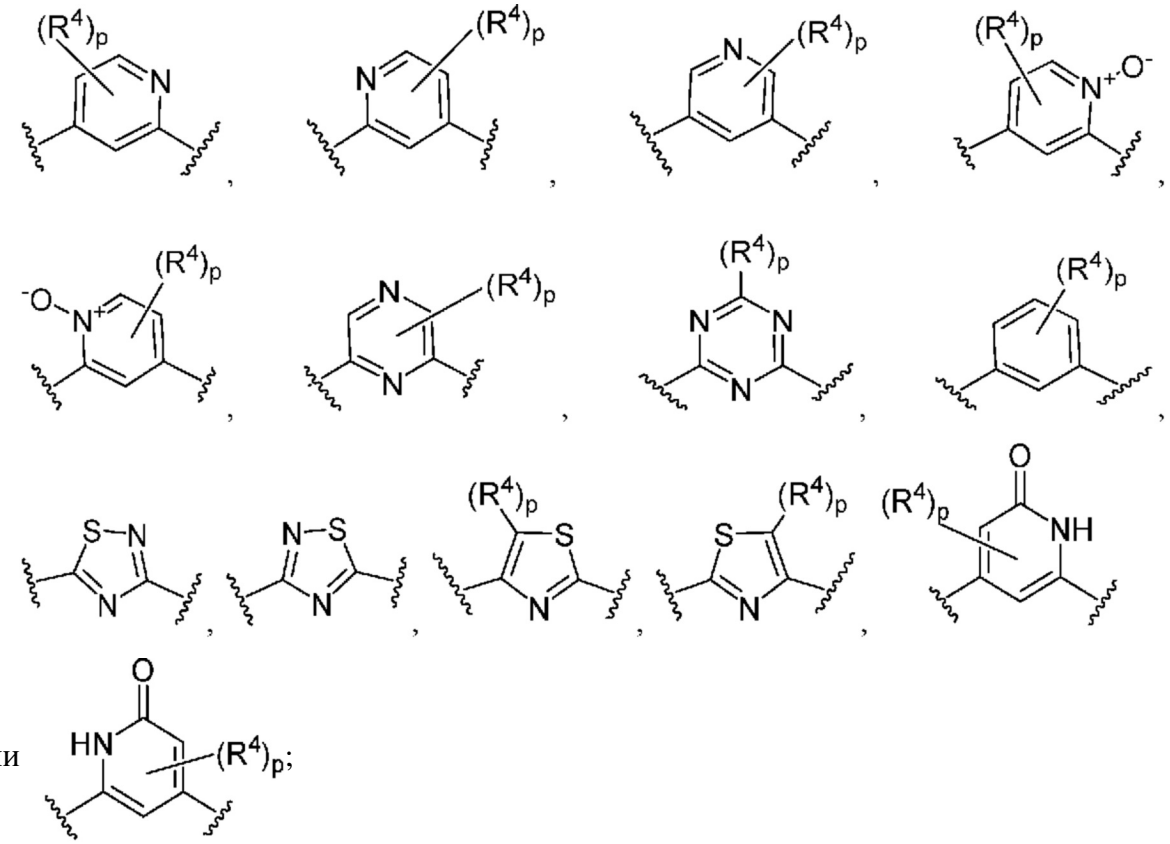
кольцо A выбрано из группы, включающей 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо, 4-8-членное частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома,

независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, необязательно сконденсировано с 5-6-членным ароматическим кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или

Het, где Het представляет собой 4-8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное насыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное насыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 7-12-членное насыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

Кольцо B представляет собой  или  ;

Кольцо C представляет собой 



или ;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-6} алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу; или

две группы R вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь;

две группы R необязательно вместе с находящимися между ними атомами образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

каждый R' независимо означает водород или C_{1-3} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном;

каждый из R^1 независимо означает водород, галоген, -CN, -NO_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -$C(O)N(R)S(O)_2R$, -$C(O)N{=}S(O)(R)_2$, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)S(O)_2R$, -$N(R)S(O)_2N(R)_2$, -OR, -$ON(R)SO_2R$, -$P(O)(R)_2$, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -S(O)(NH)R, -$S(O)_2N(R)_2$, -$S(NH_2)_2(O)OH$,-$N{=}S(O)(R)_2$, -$C(R)_2S(=O)(=NH)R$, -$C(R)_2NHSO_2CH_3$, -CD_3, -$CD_2N(R)S(O)_2R$ или R; или:

две группы R^1 вместе необязательно образуют =O, =NH или $=NS(O)_2R$; или

две группы R^1 вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь;

каждый из R^2 независимо означает водород, галоген, -CN, $-C(O)N(R')_2$, -OR', $-N(R')_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -O-фенил или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 4-8-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

R^3 означает водород, галоген, -CN, -OR', $-N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, фенил, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

R^4 означает водород, галоген, -CN, -OR, $-N=S(O)(R)_2$, $-N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

p равно 0 или 1; и

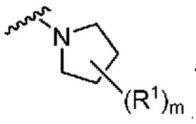
q равно 0 или 1.

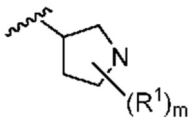
[0048] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, кольцо A выбрано из группы, включающей 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо, 4-8-членное частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, необязательно сконденсировано с 5-6-членным ароматическим кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 7-12-членное частично ненасыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо

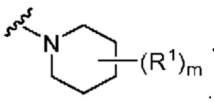
выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

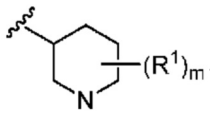
[0049] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 4-8-членное частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, необязательно сконденсировано с 5-6-членным ароматическим кольцом, содержащим 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное частично ненасыщенное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное частично ненасыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

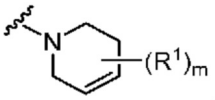
[0050] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой Het. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 4-8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное насыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное насыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-12-членное насыщенное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

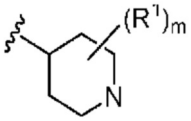
[0051] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

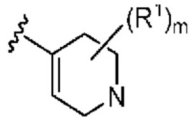

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

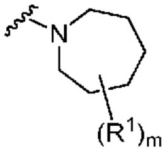

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

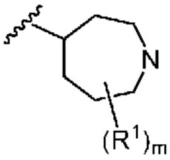

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

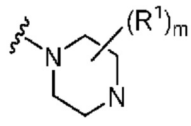

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

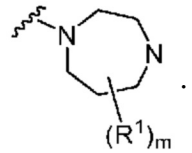

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

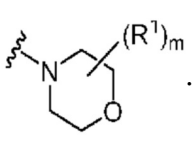

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

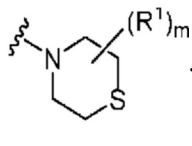

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

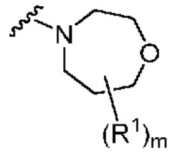

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

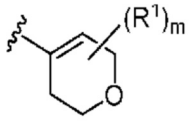

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

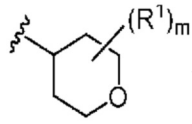

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

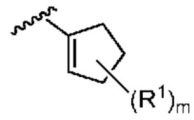

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

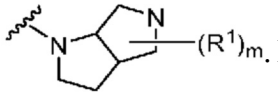

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

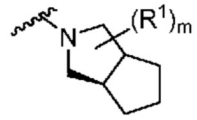

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

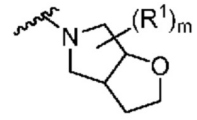

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

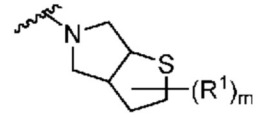

.

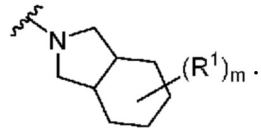
[0052] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

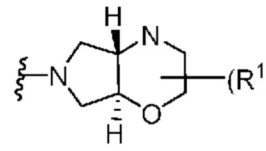

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

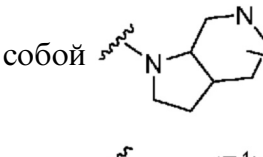

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

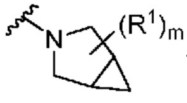

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

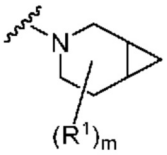

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

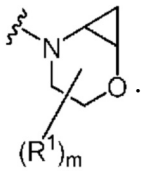

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

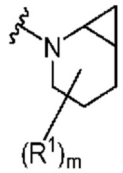

собой

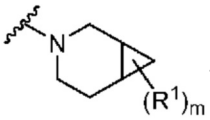
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

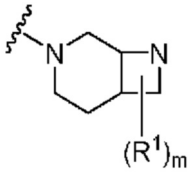

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

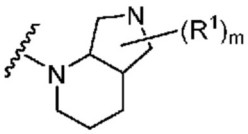
собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

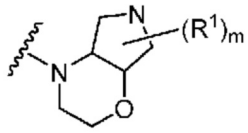
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

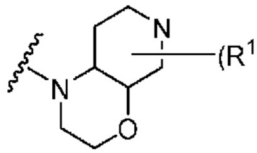
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

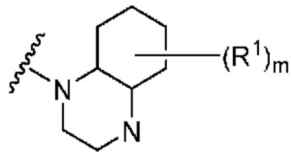
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

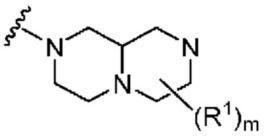
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

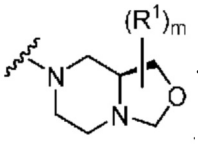
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

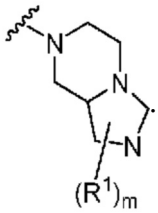
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

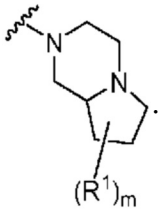
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет

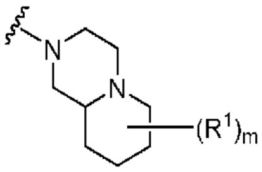
собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A

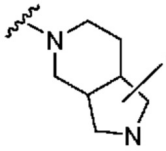
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

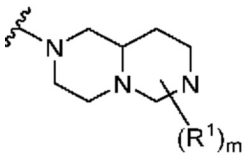
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

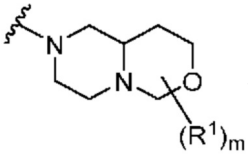
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А

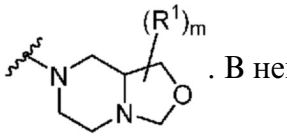
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо А

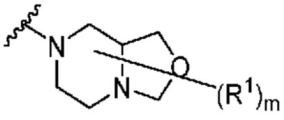
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

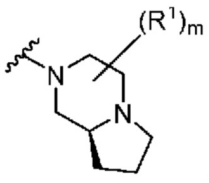
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

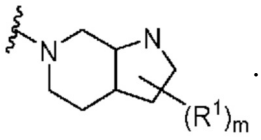
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

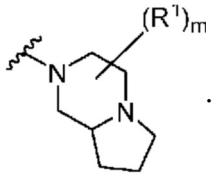
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

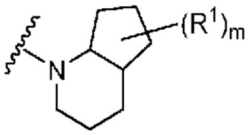
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо

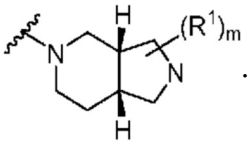
А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

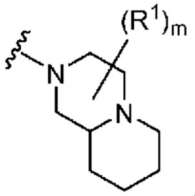
кольцо А представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

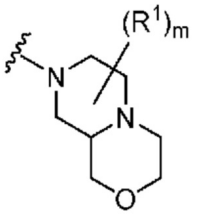
кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

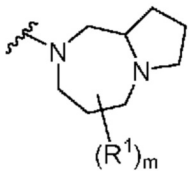
кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

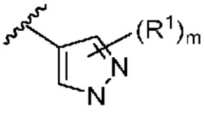
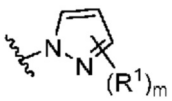
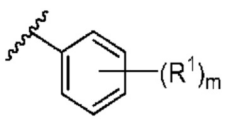
кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

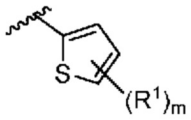
кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

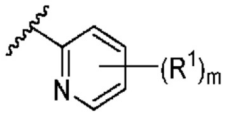
кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

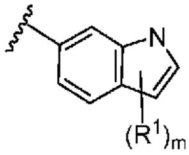
кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

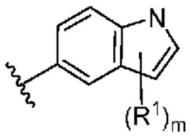
кольцо A представляет собой  .

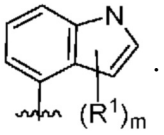
[0053] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

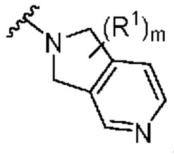

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

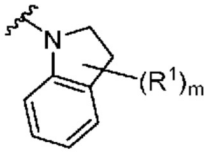

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

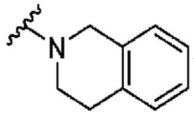

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

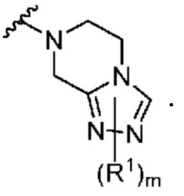

.

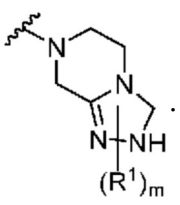
[0054] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

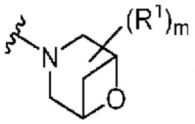
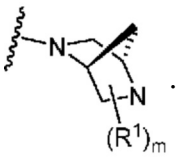
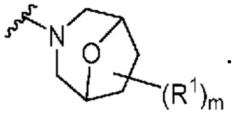
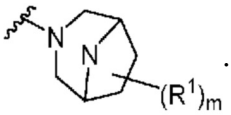

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

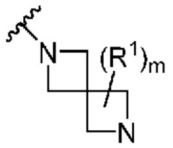
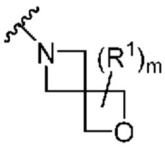
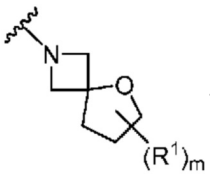
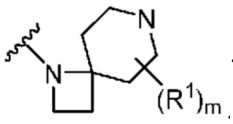
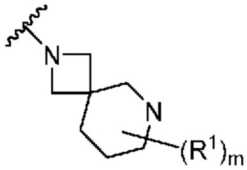
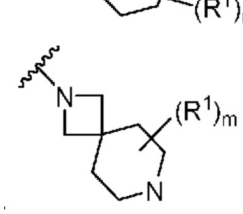

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

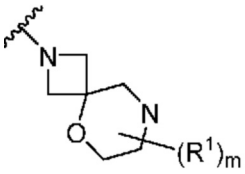
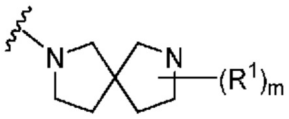
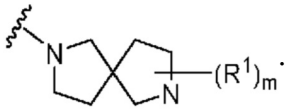
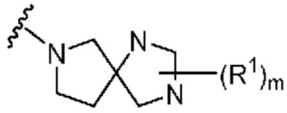
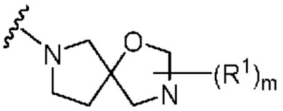
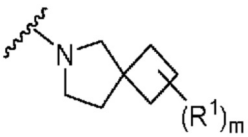
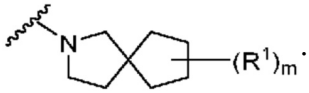
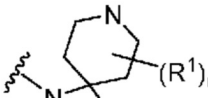
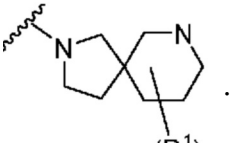
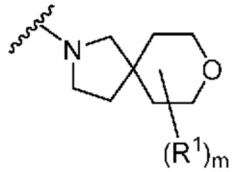
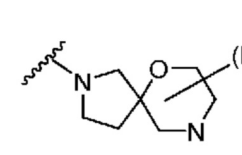

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

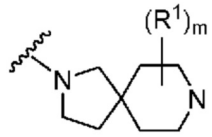

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

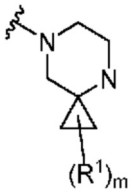

.

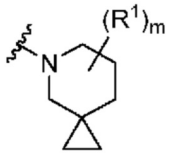
[0055] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

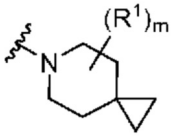
[0056] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

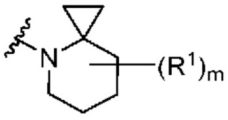

. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 
. В некоторых вариантах

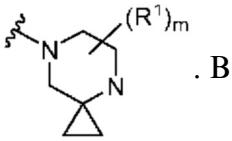
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

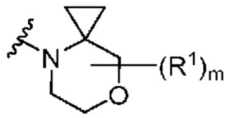
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

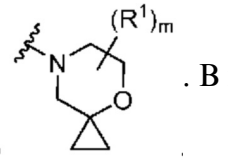
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

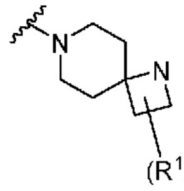
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

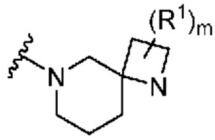
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

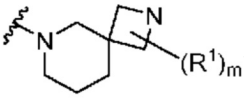
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

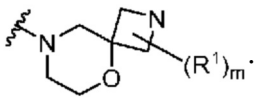
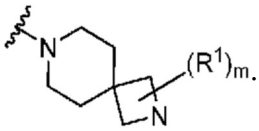
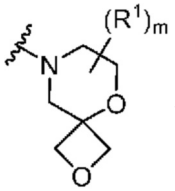
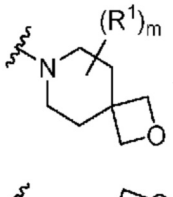
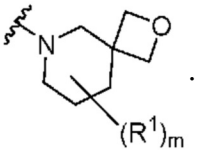
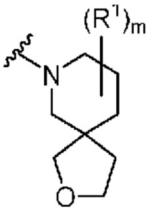
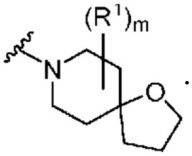
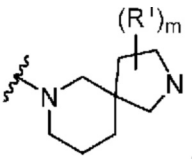
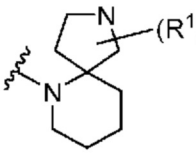
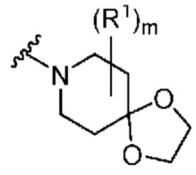
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

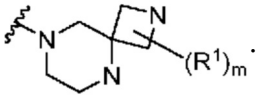
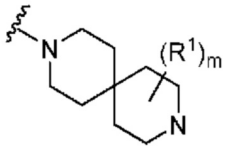
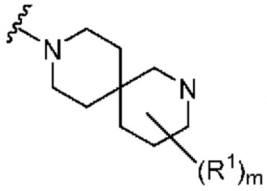
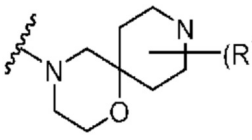
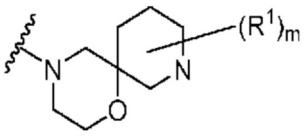
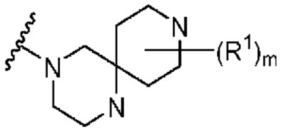
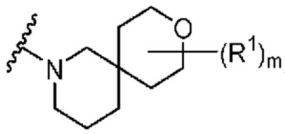
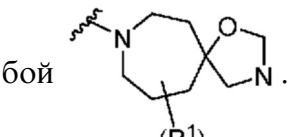
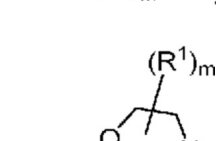
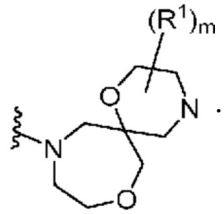
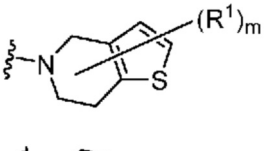
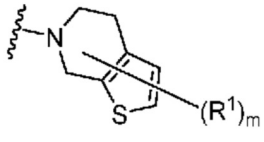
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

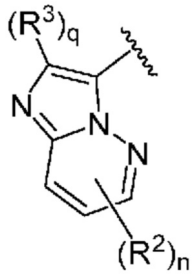
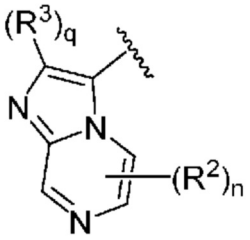
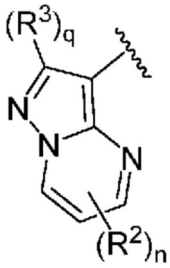
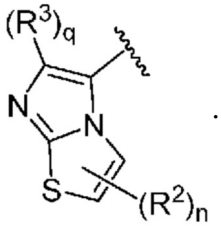
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах

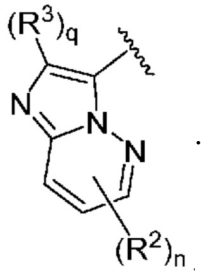
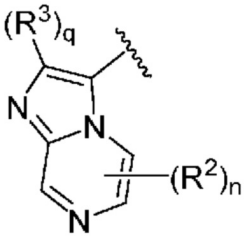
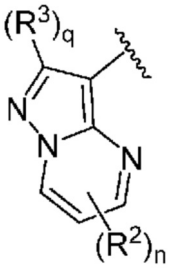
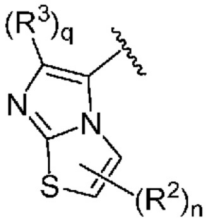
осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  .

[0057] В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из числа структур,

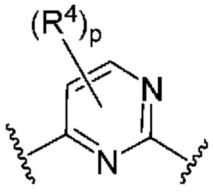
приведенных в таблицах 1-4 ниже.

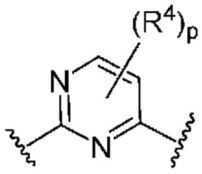
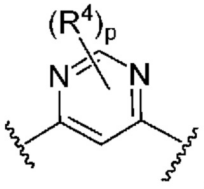
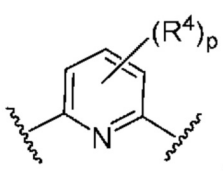
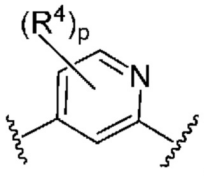
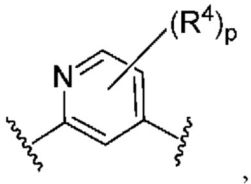
[0058] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, кольцо B представляет собой  ,  ,  или  .

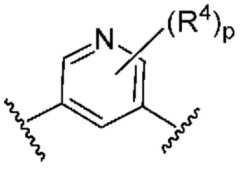
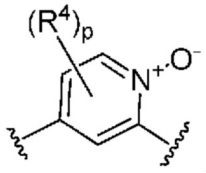
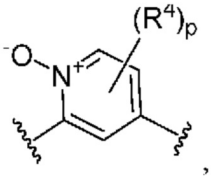
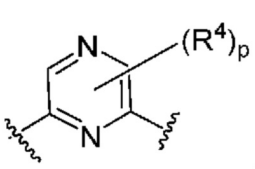
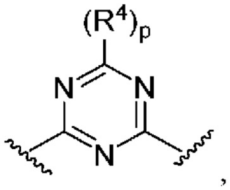
[0059] В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой  .

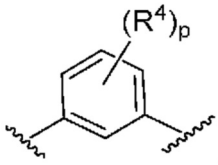
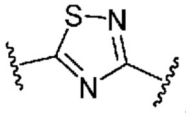
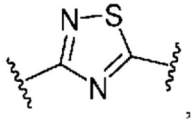
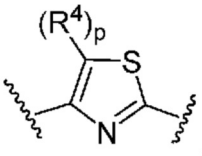
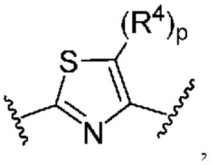
[0060] В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбрано из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

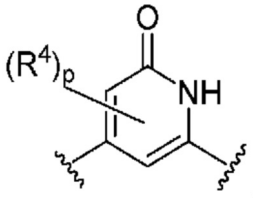
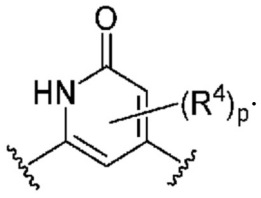
[0061] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, кольцо C

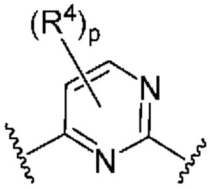
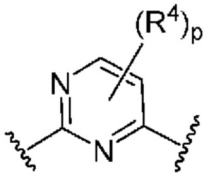
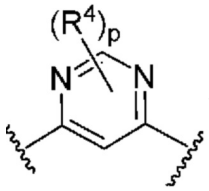
представляет собой  ,

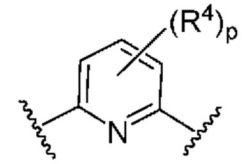
 ,  ,  ,  ,  ,

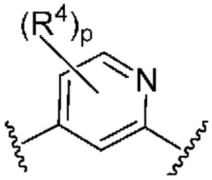
 ,  ,  ,  ,  ,

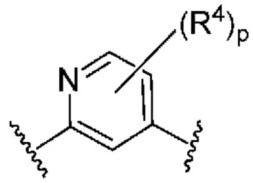
 ,  ,  ,  ,  ,

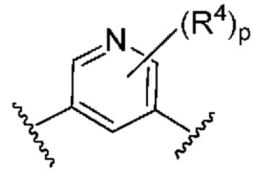
 или  .

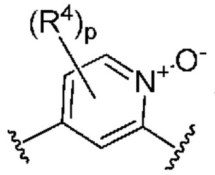
[0062] В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

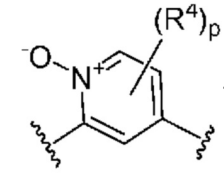

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

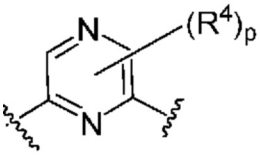

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

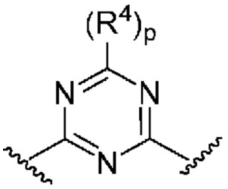

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

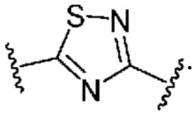

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

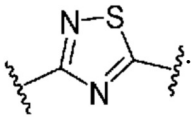

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

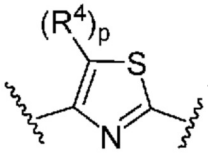

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

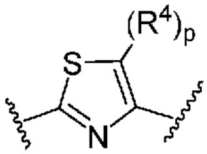

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

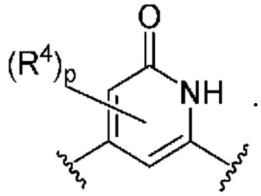

. В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

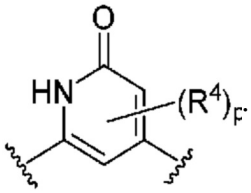
 . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

 . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

 . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

 . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

 . В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой

 .

[0063] В некоторых вариантах осуществления кольцо C выбрано из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

[0064] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-6} алифатическую группу, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу; или две группы R вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь; или две группы R необязательно вместе с находящимися между ними атомами образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[0065] В некоторых вариантах осуществления R означает водород. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую

группу. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления R означает необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления две группы R вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь. В некоторых вариантах осуществления две группы R необязательно вместе с находящимися между ними атомами образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[0066] В некоторых вариантах осуществления R выбран из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

[0067] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, каждый из R' независимо означает водород или C_{1-3} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном.

[0068] В некоторых вариантах осуществления R' означает водород. В некоторых вариантах осуществления R' означает C_{1-3} алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном.

[0069] В некоторых вариантах осуществления R' выбран из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

[0070] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, каждый из R^1 независимо означает водород, галоген, -CN, $-NO_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-C(O)N{=}S(O)(R)_2$, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, -OR, $-ON(R)SO_2R$, $-P(O)(R)_2$, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NH)R, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(NH_2)_2(O)OH$,$-N{=}S(O)(R)_2$, $-C(R)_2S(=O)(=NH)R$, $-C(R)_2NHSO_2CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2N(R)S(O)_2R$ или R; или: две группы R^1 вместе необязательно образуют =O, =NH или $=NS(O)_2R$; или две группы R^1 вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь.

[0071] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления

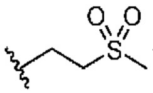
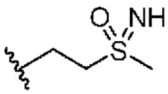
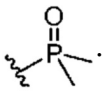
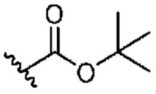
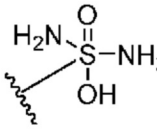
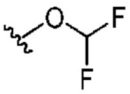
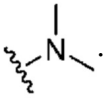
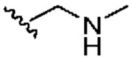
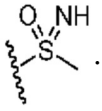
R^1 означает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-C(O)N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-C(O)N=S(O)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-N(R)C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-N(R)S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-ON(R)SO_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -S(O)(NH)R. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-S(NH_2)_2(O)OH$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-N=S(O)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-C(R)_2S(=O)(=NH)R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-C(R)_2NHSO_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-CD_2N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает R. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 вместе необязательно образуют =O, =NH или $=NS(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 вместе необязательно образуют двухвалентную C_{2-4}алкиленовую цепь.

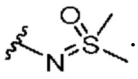
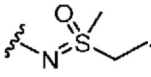
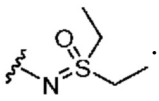
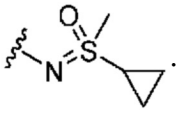
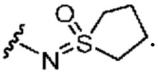
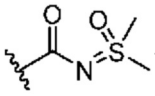
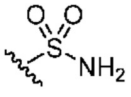
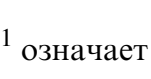
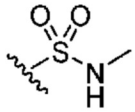
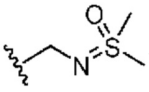
[0072] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает этил. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -OH. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-CH_2OH$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-CH_2CN$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает $-NH_2$.

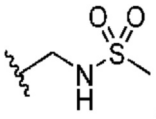
[0073] В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 образуют =O. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 образуют =NH. В некоторых

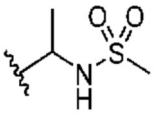
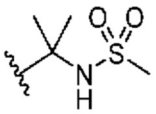
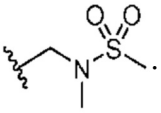
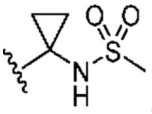
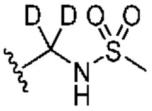
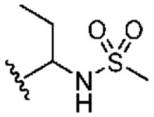
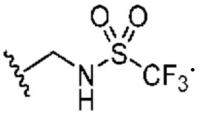
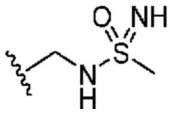
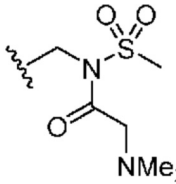
вариантах осуществления две группы R^1 образуют $=NSO_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления две группы R^1 образуют  .

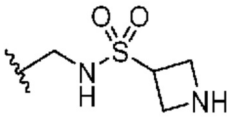
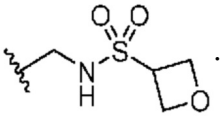
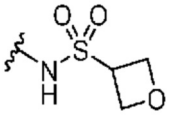
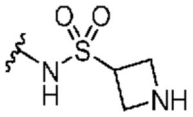
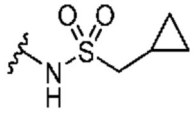
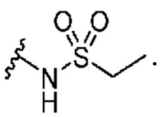
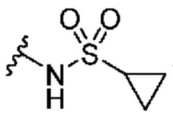
[0074] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

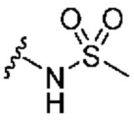
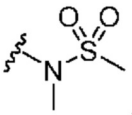
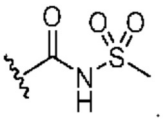
вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

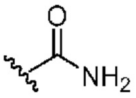
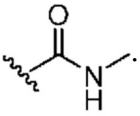
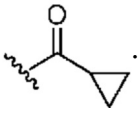
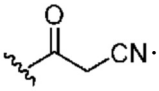
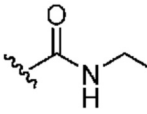
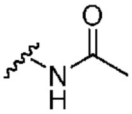
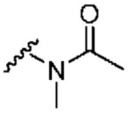
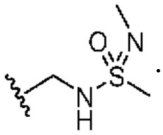
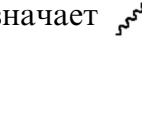
[0077] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

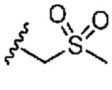
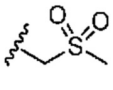
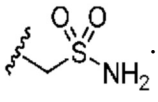
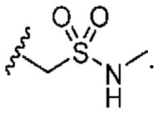
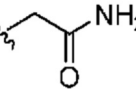
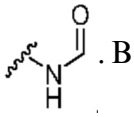
[0078] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых

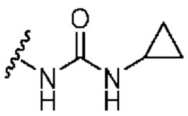
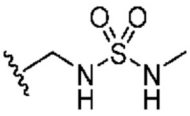
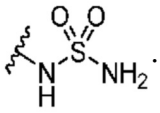
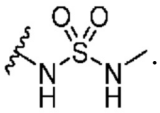
вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

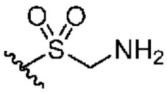
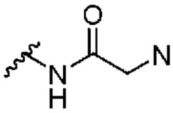
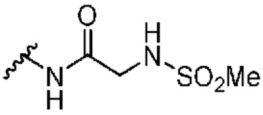
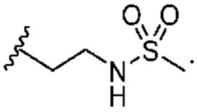
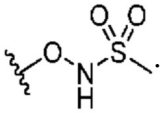
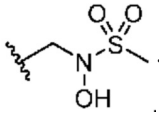
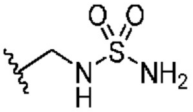
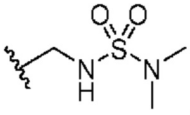
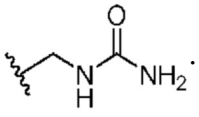
[0079] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах

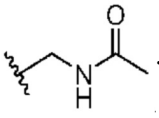
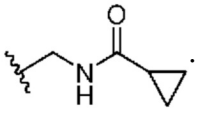
осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

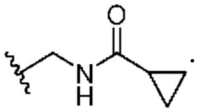
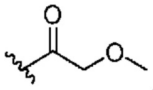
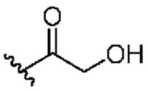
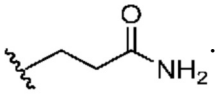
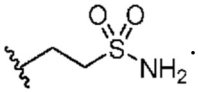
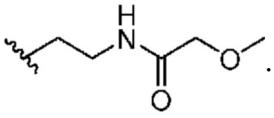
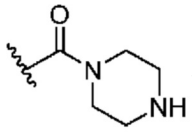
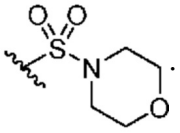
[0080] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

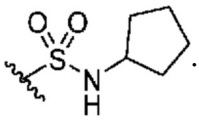
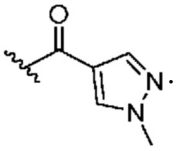
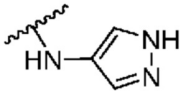
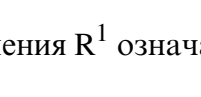
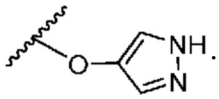
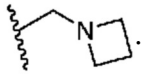
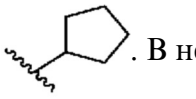
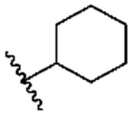
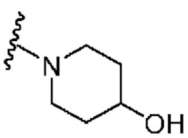
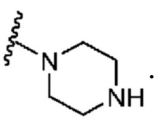
[0081] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

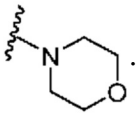
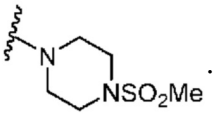
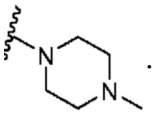
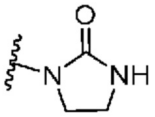
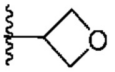
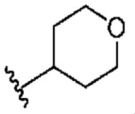
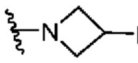
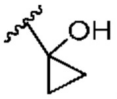
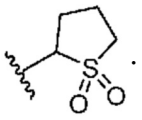
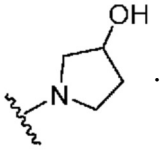
 . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

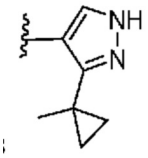
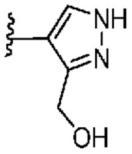
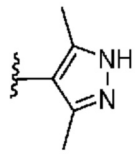
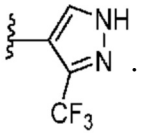
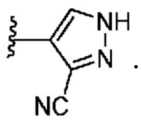
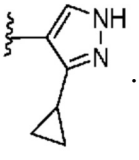
[0082] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

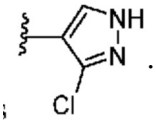
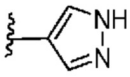
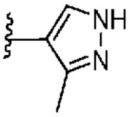
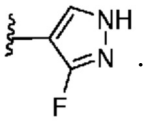
[0083] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах

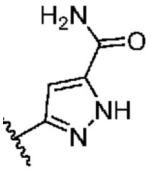
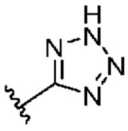
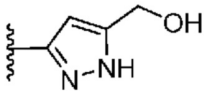
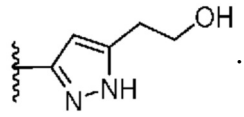
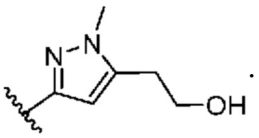
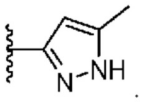
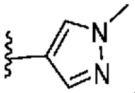
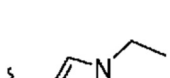
осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

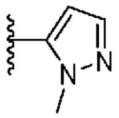
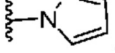
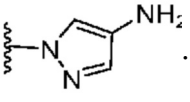
[0084] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

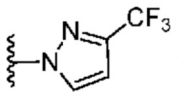
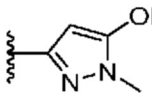
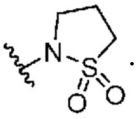
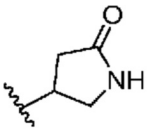
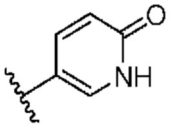
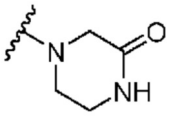
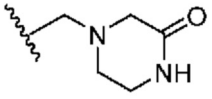
[0085] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

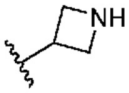
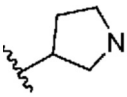
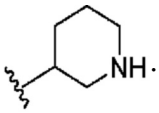
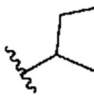
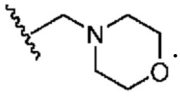
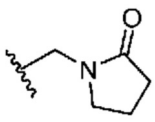
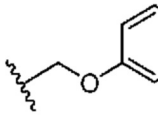
[0086] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

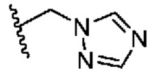
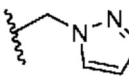

. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

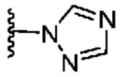
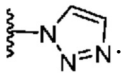
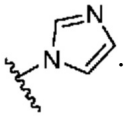
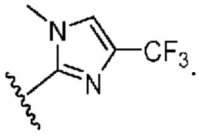
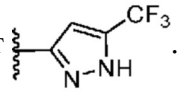
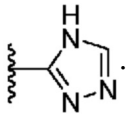
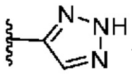
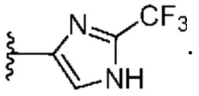
[0087] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает .

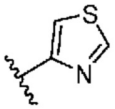
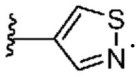
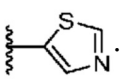
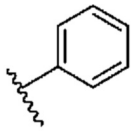
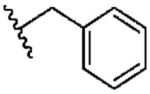
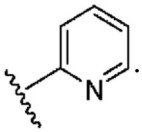
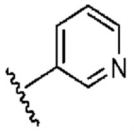
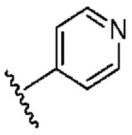
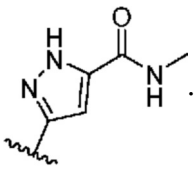
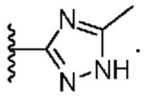
[0088] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает

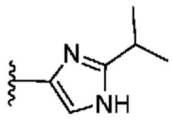
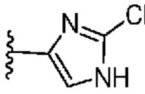
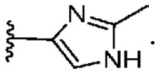
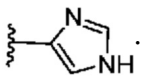
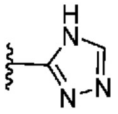
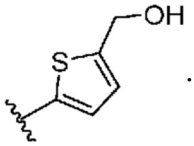
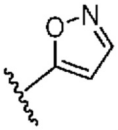
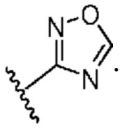
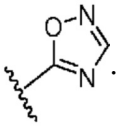
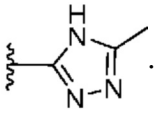
 . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

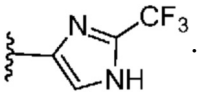
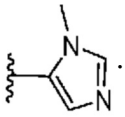
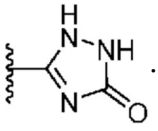
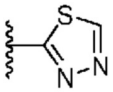
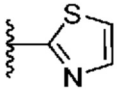
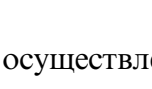
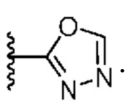
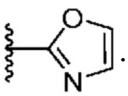
[0089] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

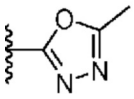
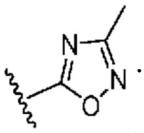
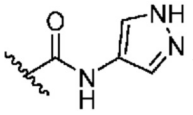
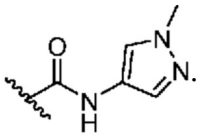
[0090] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления

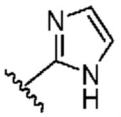
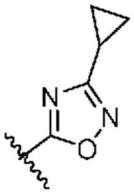
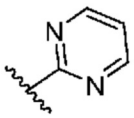
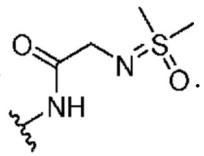
R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

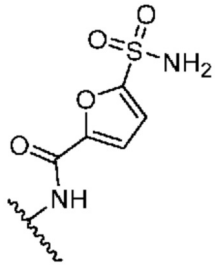
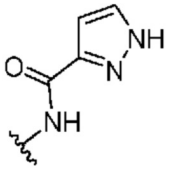
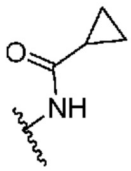
[0091] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

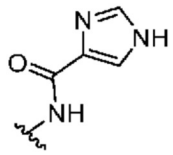
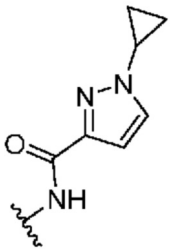
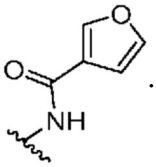
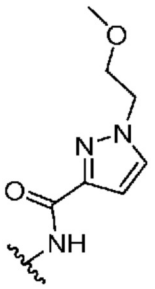
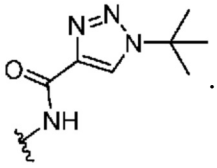
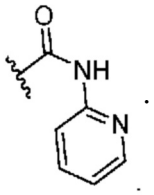
[0092] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

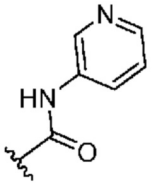
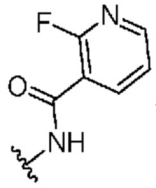
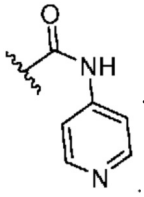
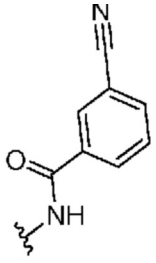
[0093] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

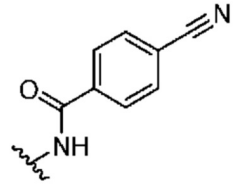
[0094] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

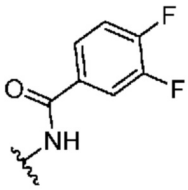
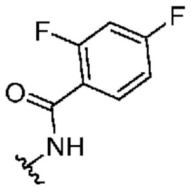
[0095] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

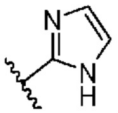
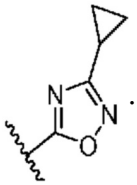
В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает

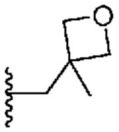
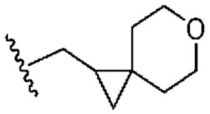
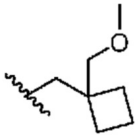
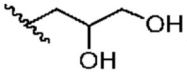
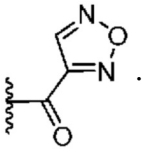
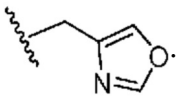
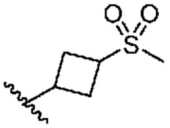
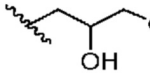

. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
.

В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
.

В некоторых вариантах осуществления R^1 означает 
. В некоторых вариантах осуществления R^1 означает
. В некоторых

вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

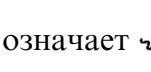
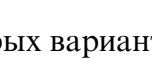
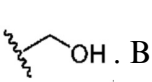
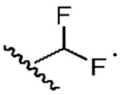
[0096] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

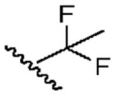
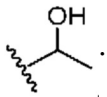
[0097] В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^1 означает  .

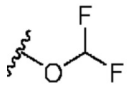
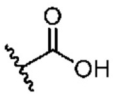
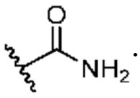
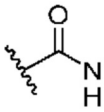
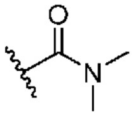
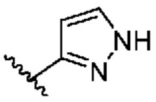
[0098] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

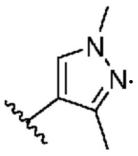
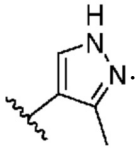
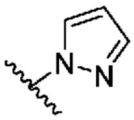
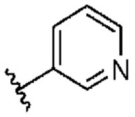
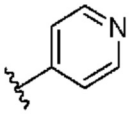
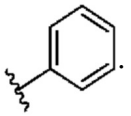
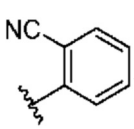
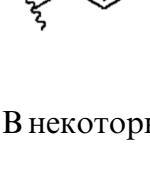
[0099] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, каждый из R^2 означает каждый из R^2 независимо означает водород, галоген, -CN, $-C(O)N(R')_2$, -OR', $-N(R')_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -O-фенил или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 4-8-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

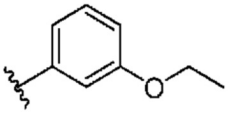
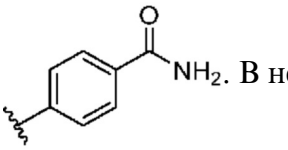
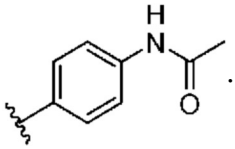
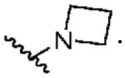
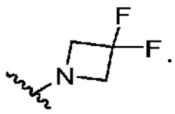
[00100] В некоторых вариантах осуществления R^2 означает водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает $-C(O)N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает -OR'. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает $-S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает -O-фенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[00101] В некоторых вариантах осуществления R^2 означает фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает хлор. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает бром. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает этил. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  .

[00102] В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления

R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  .

[00103] В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  .

[00104] В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^2 означает  .

[00105] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

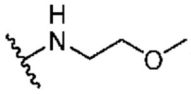
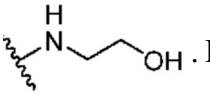
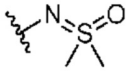
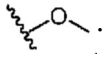
[00106] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, R^3 означает водород, галоген, -CN, -OR', $-N(R')_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, фенил или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

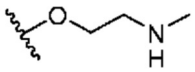
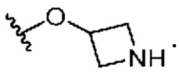
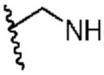
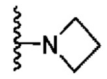
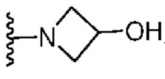
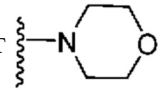
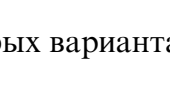
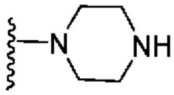
[00107] В некоторых вариантах осуществления R^3 означает водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает -OR'. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает $-N(R')_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

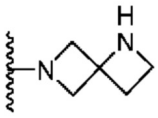
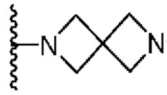
[00108] В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

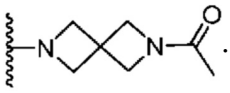
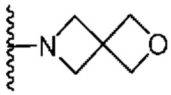
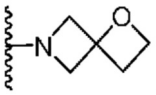
[00109] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, R^4 означает водород, галоген, -CN, -OR, $-N=S(O)(R)_2$, $-N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей C_{1-3} алифатическую группу, 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу, или 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[00110] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает $-N=S(O)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает $-N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу.

[00111] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает фтор. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает хлор. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает метил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает -OH. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  .

[00112] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  .

 . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  .

[00113] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает  .

[00114] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из числа структур, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

[00115] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[00116] В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 5.

[00117] В некоторых вариантах осуществления m равно 1, 2 или 3.

[00118] В некоторых вариантах осуществления m выбрано из значений, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

[00119] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, n равно 0, 1 или 2.

[00120] В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2.

[00121] В некоторых вариантах осуществления n выбрано из значений, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

[00122] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, p равно 0 или 1.

[00123] В некоторых вариантах осуществления p равно 0. В некоторых вариантах осуществления p равно 1.

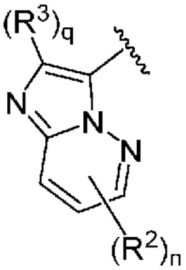
[00124] В некоторых вариантах осуществления p выбрано из значений, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

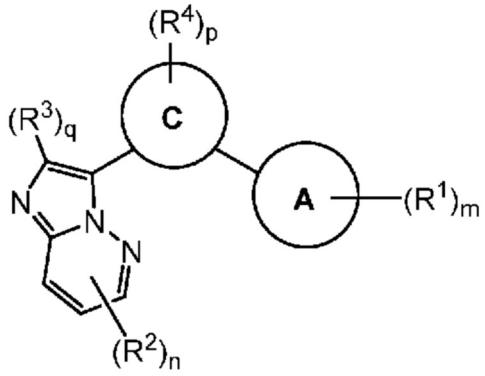
[00125] Как определено выше и указано в настоящем изобретении, q равно 0 или 1.

[00126] В некоторых вариантах осуществления q равно 0. В некоторых вариантах осуществления q равно 1.

[00127] В некоторых вариантах осуществления q выбрано из значений, приведенных в таблицах 1-4 ниже.

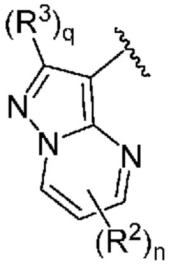
[00128] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

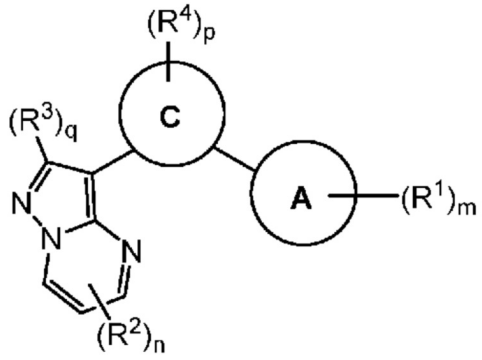
соединению формулы I, в которой кольцо B представляет собой  и тем самым образует соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждое кольцо A, кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

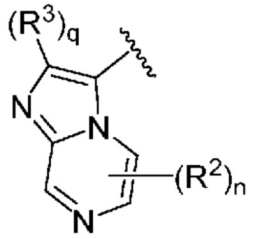
[00129] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо B представляет собой  и тем самым образует соединение формулы III:

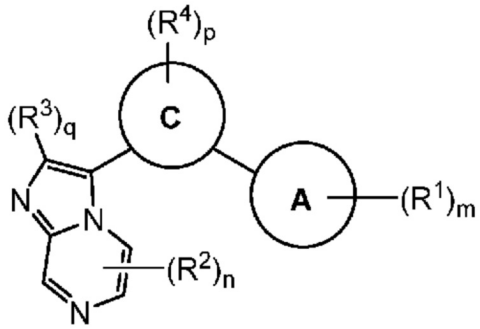


III

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждое кольцо A, кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

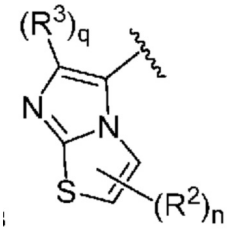
[00130] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

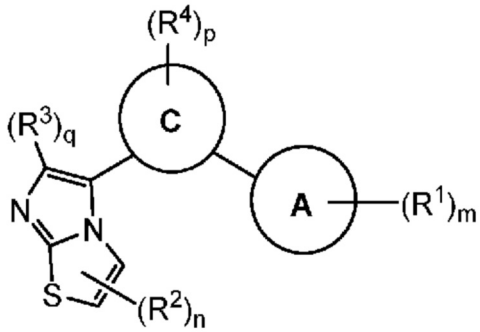
соединению формулы I, в которой кольцо B представляет собой  и тем самым образует соединение формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждое кольцо A, кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

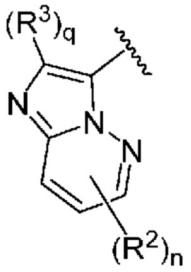
[00131] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо B представляет собой  и тем самым образует соединение формулы V:

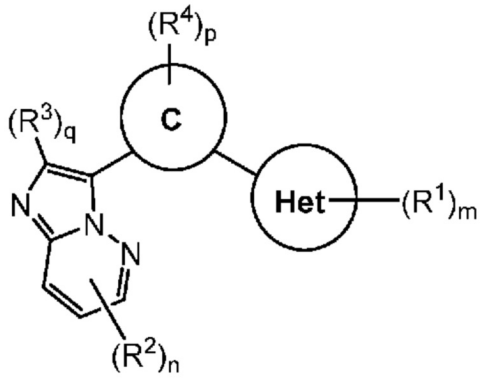


V

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждое кольцо A, кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

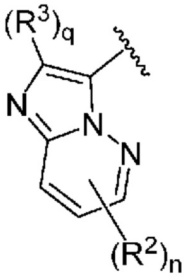
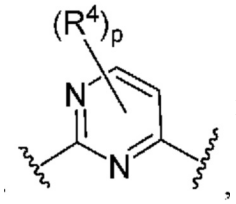
[00132] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и кольцо B

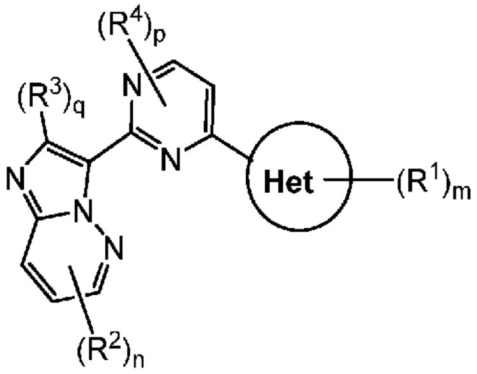
представляет собой  и тем самым образует соединение формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждое кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

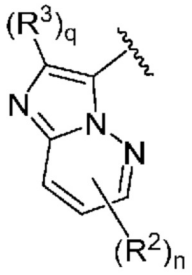
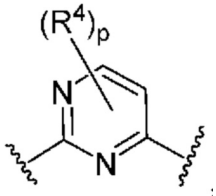
[00133] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  , и тем самым образует соединение формулы VII:

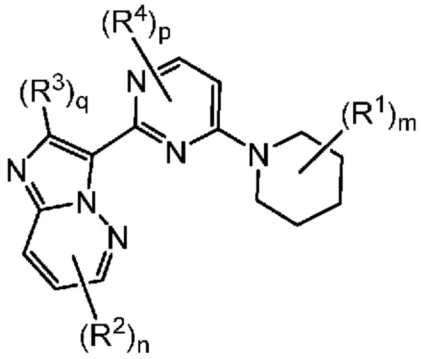


VII

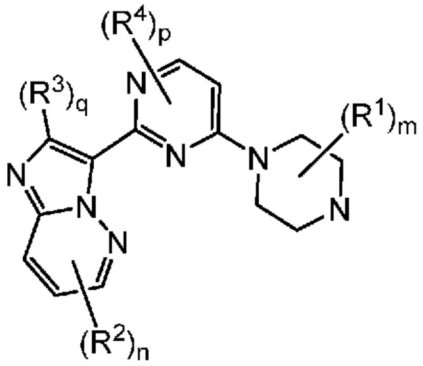
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00134] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

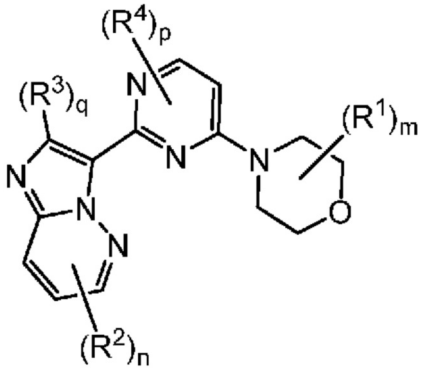
соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы VIII-a, VIII-b или VIII-c соответственно:



VIII-a



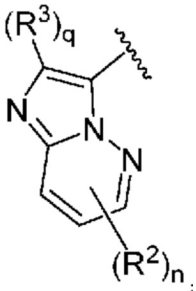
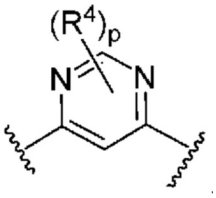
VIII-b

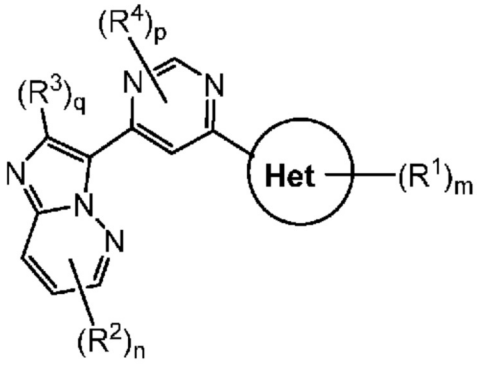


VIII-c

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

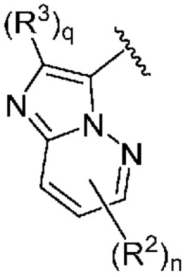
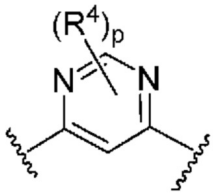
[00135] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B

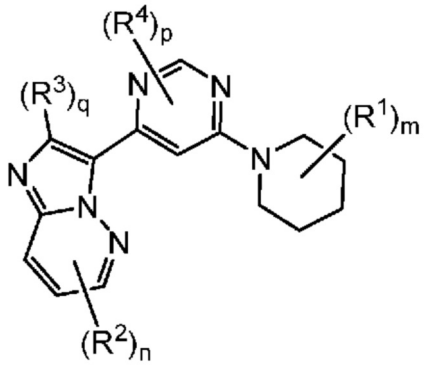
представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы IX:



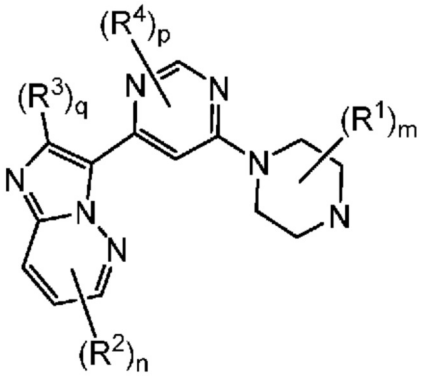
IX

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

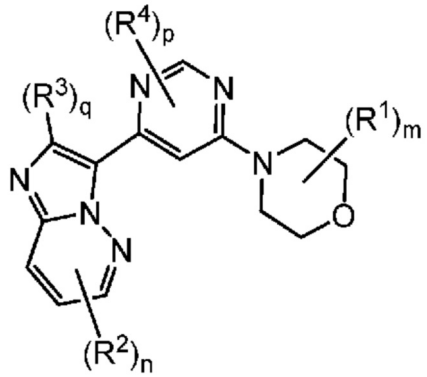
[00136] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы X-a, X-b или X-c соответственно:



X-a

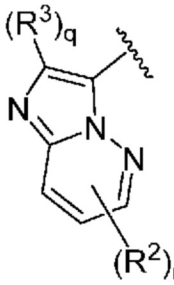
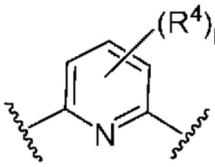


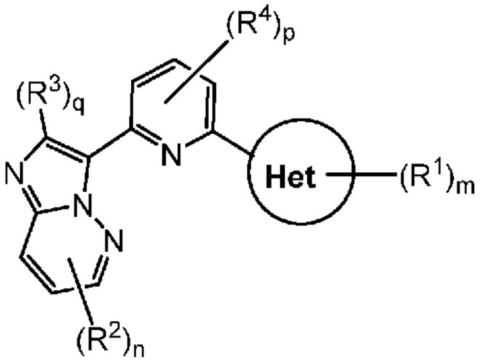
X-b



X-c

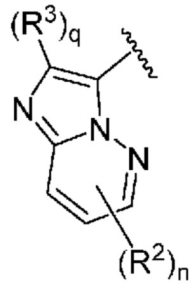
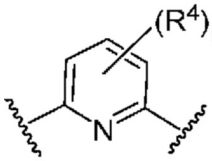
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

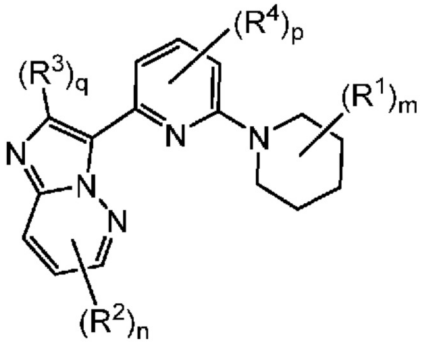
[00137] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XI:



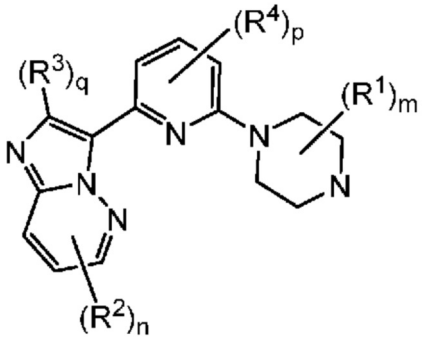
XI

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

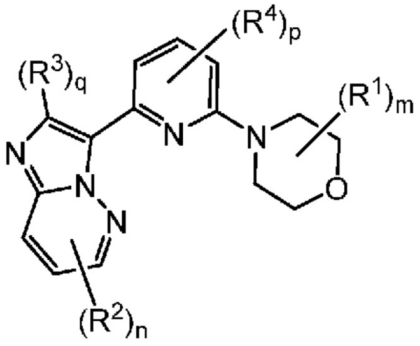
[00138] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XII-a, XII-b или XII-c соответственно:



XII-a

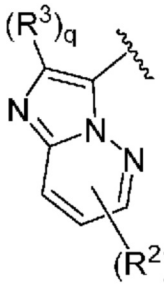
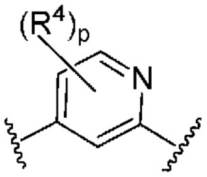


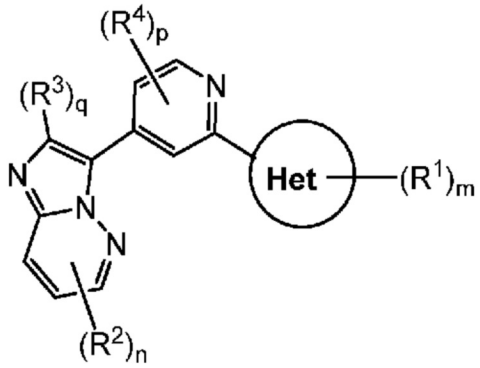
XII-b



XII-c

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

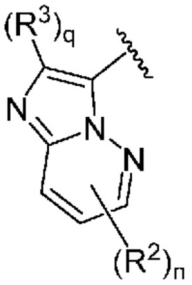
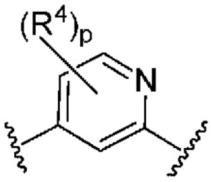
[00139] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XIII:

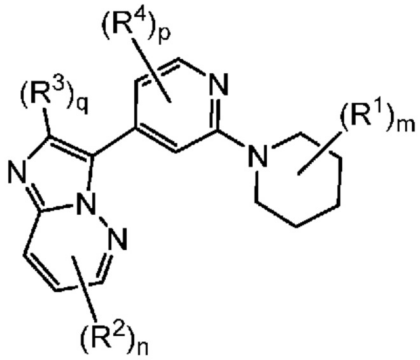


XIII

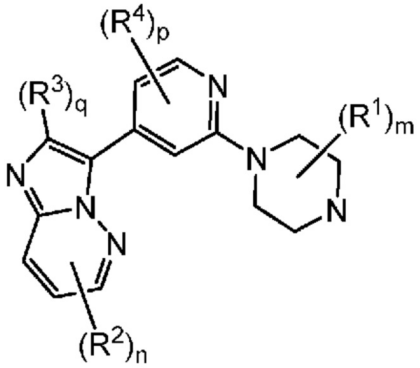
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00140] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил,

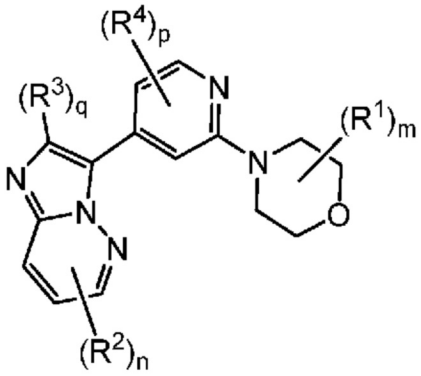
пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XIV-a, XIV-b или XIV-c соответственно:



XIV-a



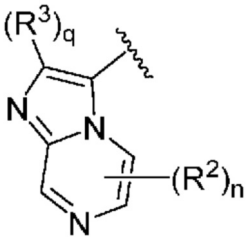
XIV-b

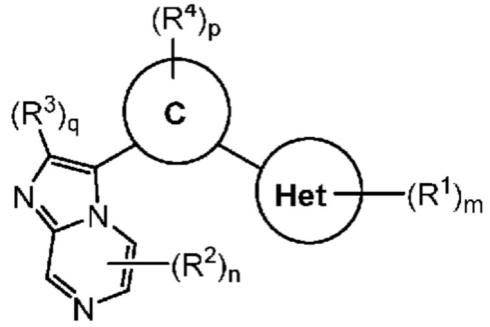


XIV-c

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

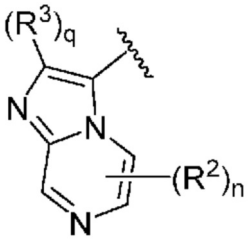
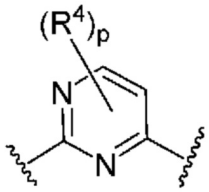
[00141] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и кольцо B

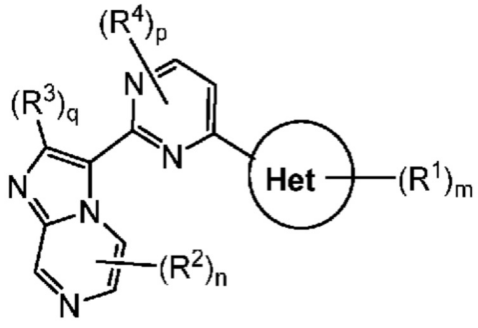
представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XV:



XV

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждое кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

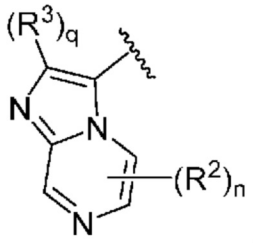
[00142] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XVI:

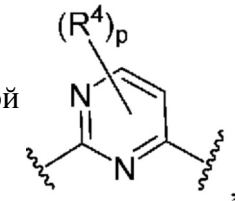


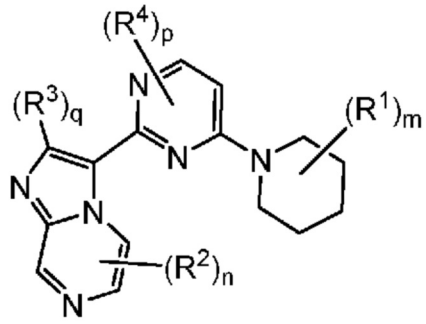
XVI

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

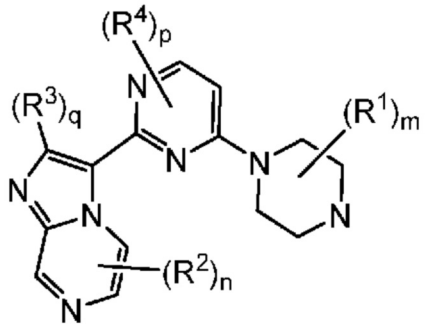
[00143] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил,

пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо

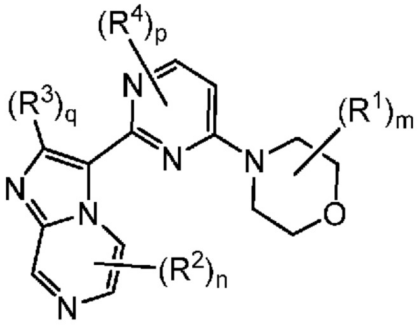
C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XVII-a, XVII-b или XVII-c соответственно:



XVII-a

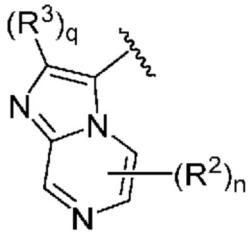
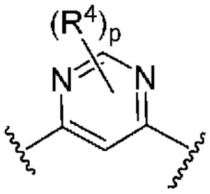


XVII-b

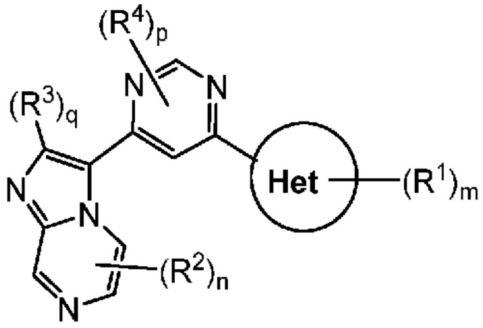


XVII-c

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

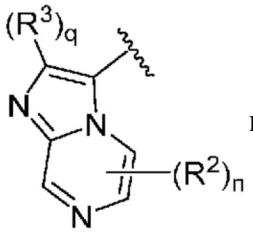
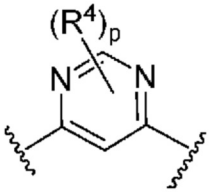
[00144] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и

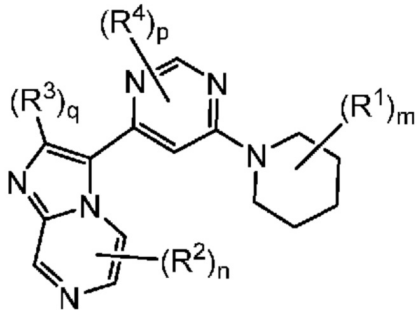
тем самым образует соединение формулы XVIII:



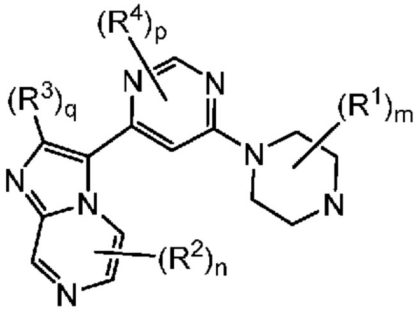
XVIII

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

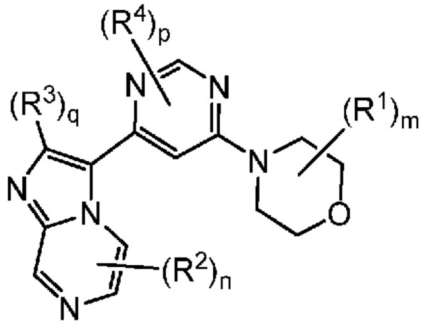
[00145] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XIX-a, XIX-b или XIX-c соответственно:



XIX-a

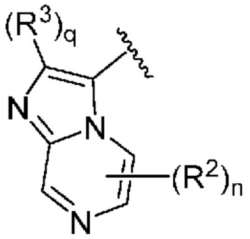
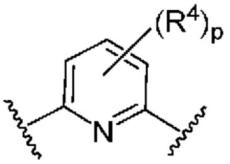


XIX-b

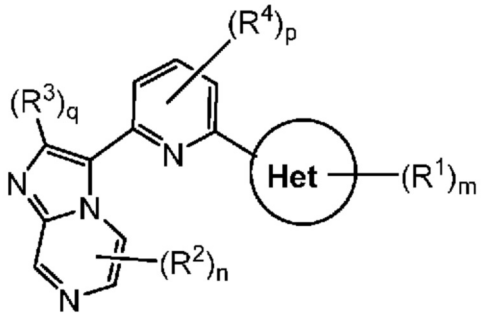


XIX-c

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

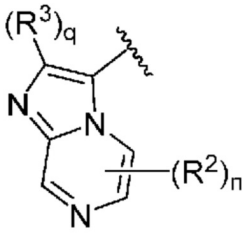
[00146] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой 

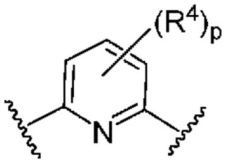
и тем самым образует соединение формулы XX:

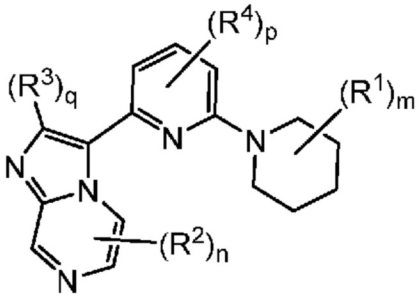


XX

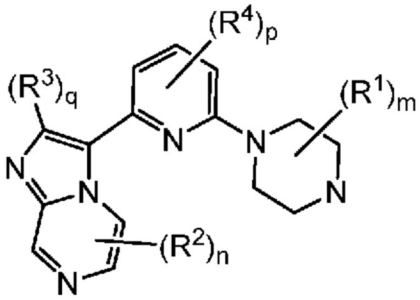
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00147] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо

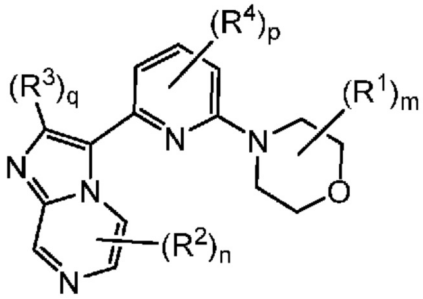
C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXI-a, XXI-b или XXI-c соответственно:



XXI-a

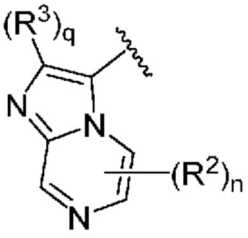
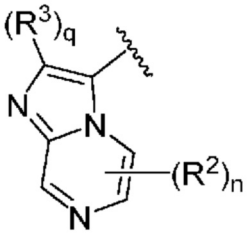


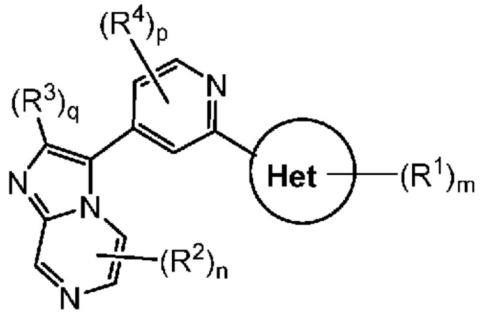
XXI-b



XXI-c

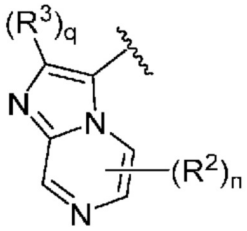
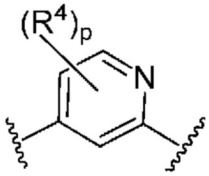
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

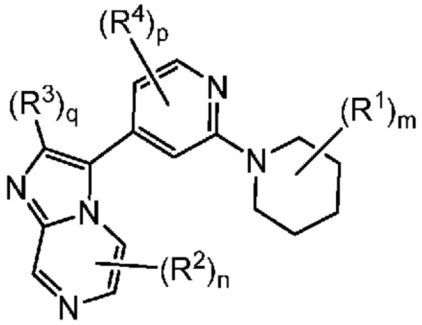
[00148] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXII:



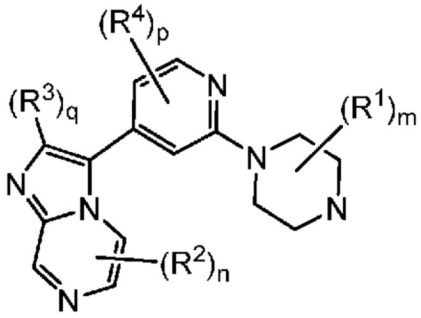
XXII

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

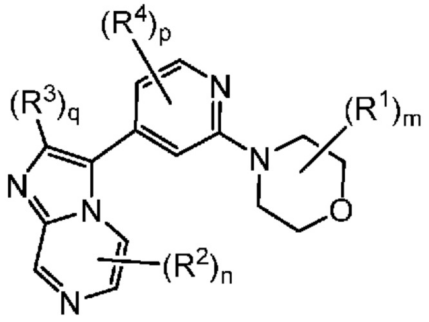
[00149] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXIII-a, XXIII-b или XXIII-c соответственно:



XXIII-a



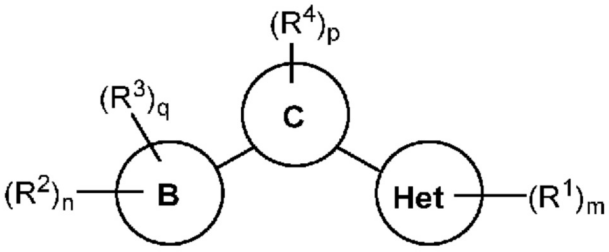
XXIII-b



XXIII-c

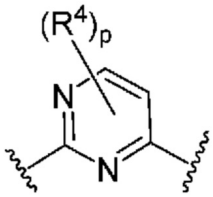
или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

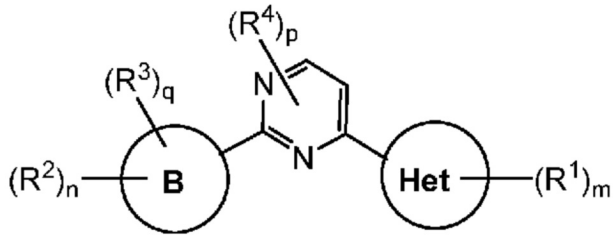
[00150] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и тем самым образует соединение формулы XXIV:



XXIV

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, кольцо B, кольцо C, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00151] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXV:

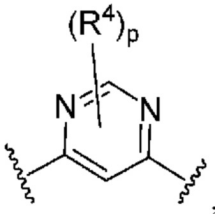


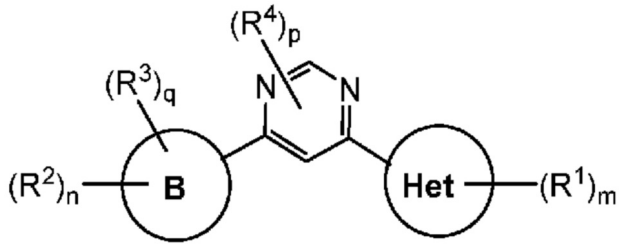
XXV

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, кольцо B, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных

вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00152] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и кольцо C

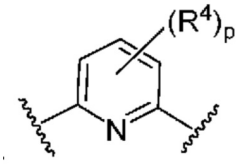
представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXVI:

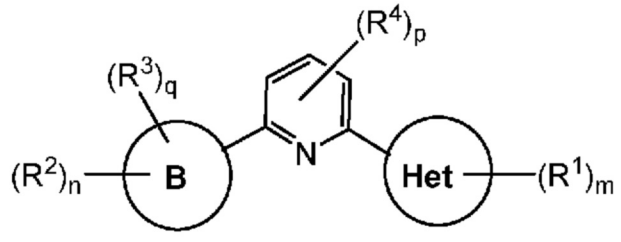


XXVI

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, кольцо B, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00153] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и кольцо C

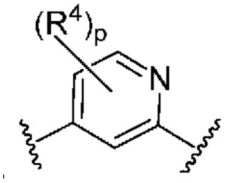
представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXVII:

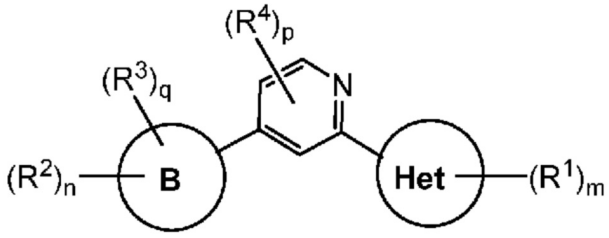


XXVII

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, кольцо B, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

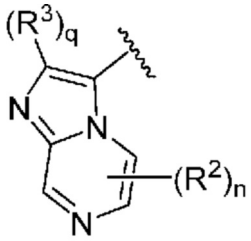
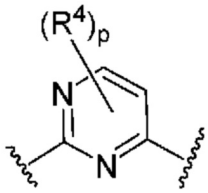
[00154] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой кольцо A представляет собой Het и кольцо C

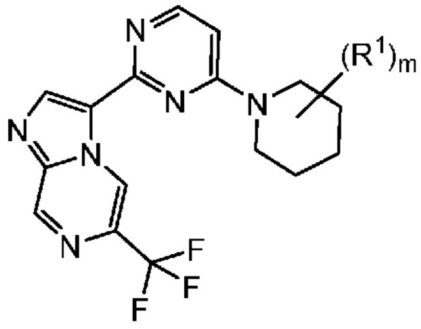
представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXVIII:



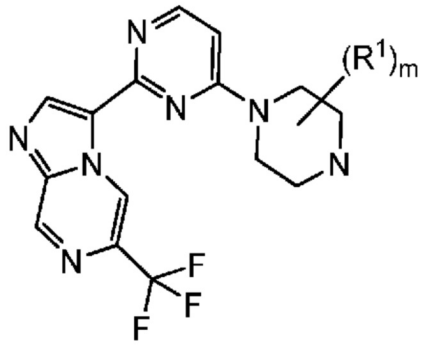
XXVIII

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый Het, кольцо B, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p и q является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

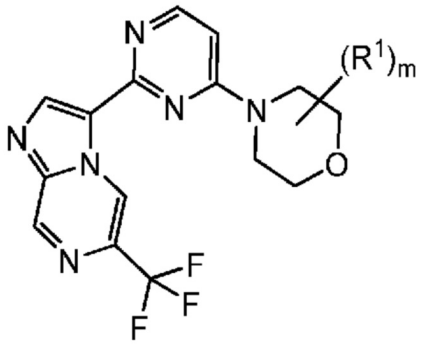
[00155] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой n равно 1, p равно 1, q равно 1, R^2 означает $-CF_3$, R^3 означает водород, R^4 означает водород, кольцо A представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, кольцо B представляет собой  и кольцо C представляет собой  и тем самым образует соединение формулы XXIX-a, XXIX-b или XXIX-c соответственно:



XXIX-a



XXIX-b



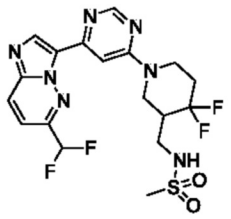
XXIX-c

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой каждый из R^1 и m является таким, как определено выше и описано в представленных вариантах осуществления, по отдельности и в комбинации.

[00156] Типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, приведены ниже в таблице 1.

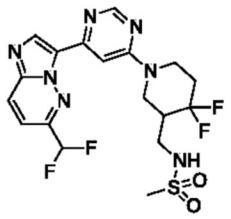
Таблица 1. Типичные соединения формулы II

один стереоизомер

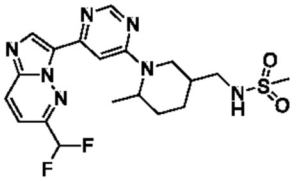


II-1

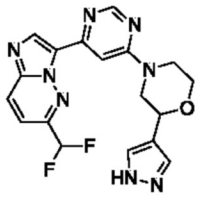
один стереоизомер



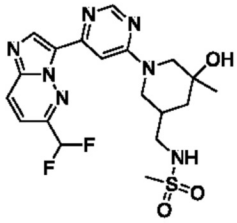
II-2



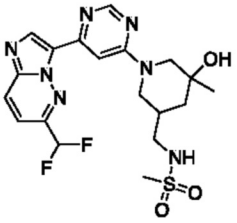
II-3



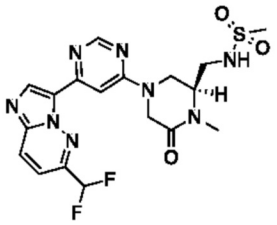
II-4



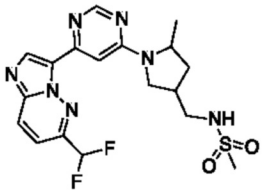
II-5



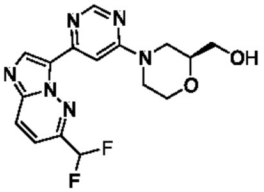
II-6



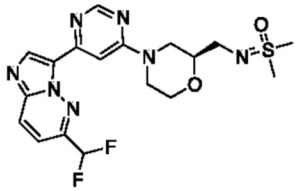
II-7



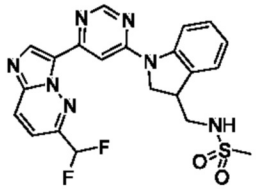
II-8



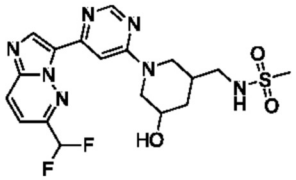
II-9



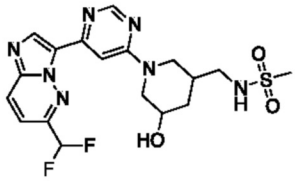
II-10



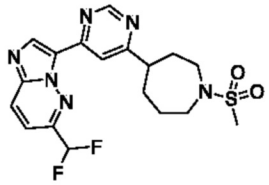
II-11



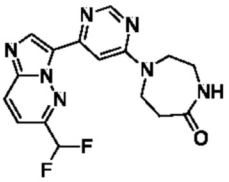
II-12



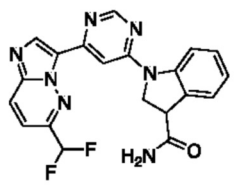
II-13



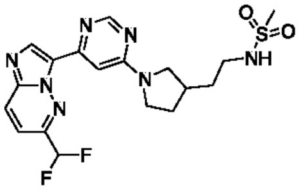
II-14



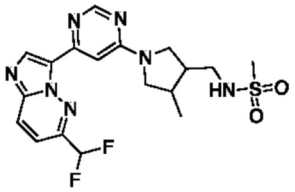
II-15



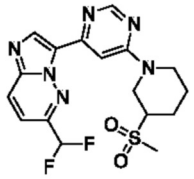
II-16



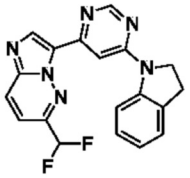
II-17



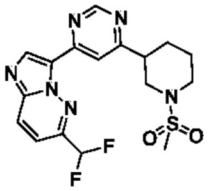
II-18



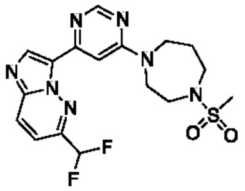
II-19



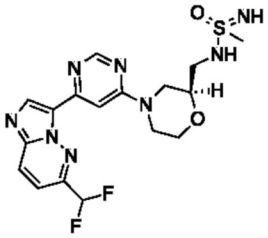
II-20



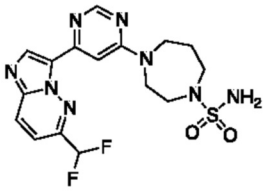
II-21



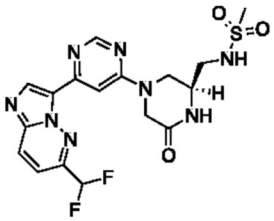
II-22



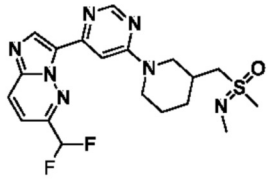
II-23



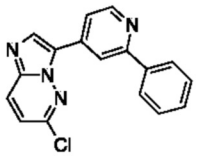
II-24



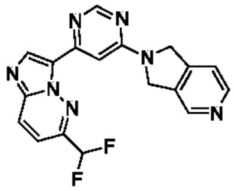
II-25



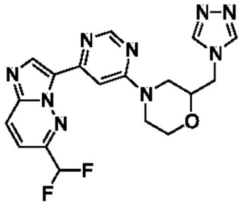
II-26



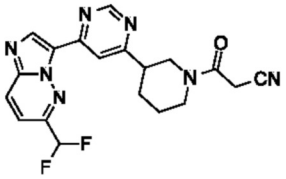
II-27



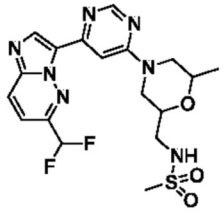
II-28



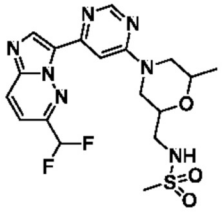
II-29



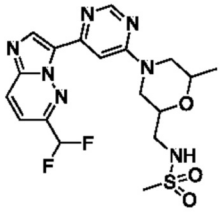
II-30



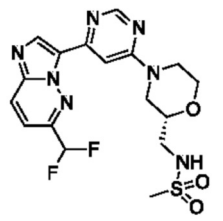
II-31



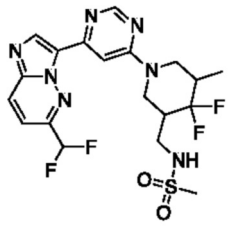
II-32



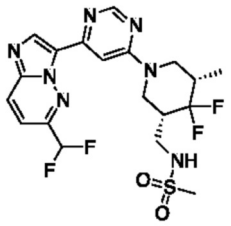
II-33



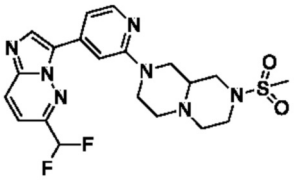
II-34



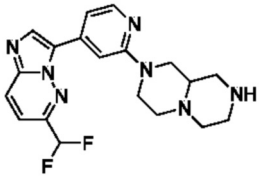
II-35



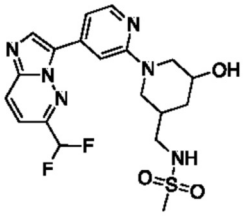
II-36



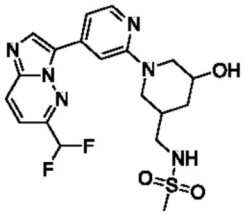
II-37



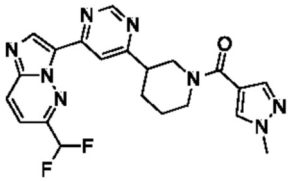
II-38



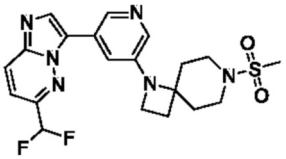
II-39



II-40

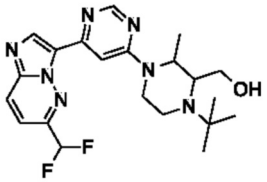


II-41

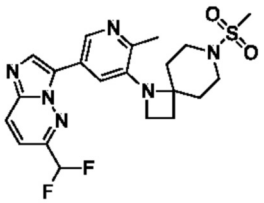


II-42

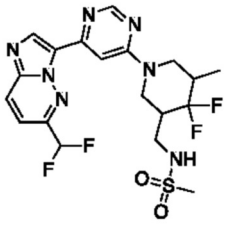
один диастереоизомер
(два энантиомера)



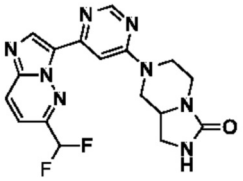
II-43



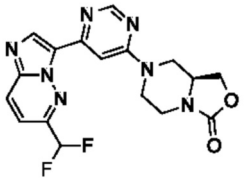
II-44



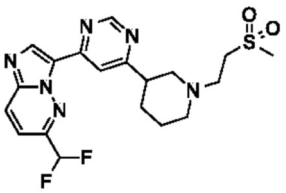
II-45



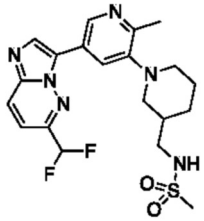
II-46

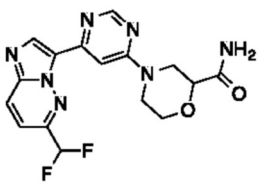


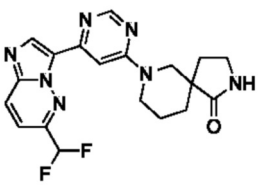
II-47



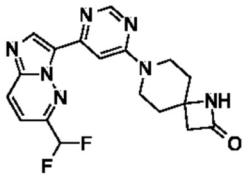
II-48



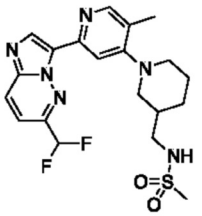




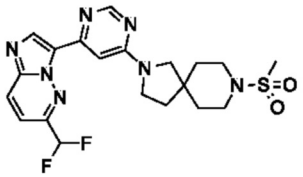
II-49



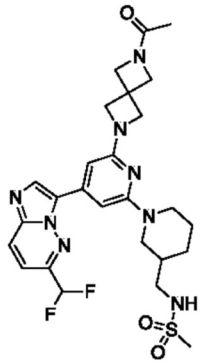
II-50



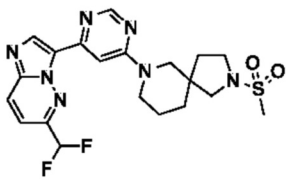
II-51



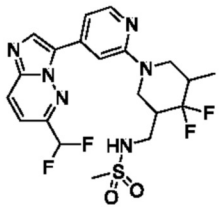
II-52



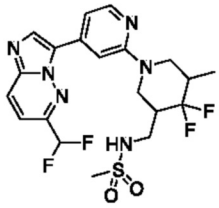
II-53



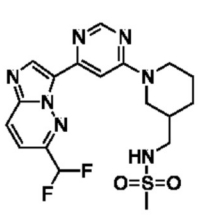
II-54



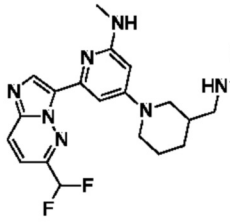
II-55



II-56



II-57

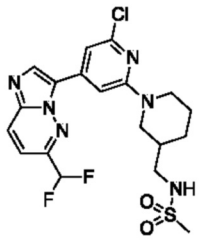


II-58

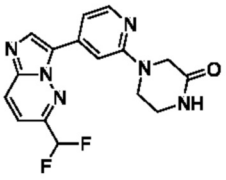
II-59

II-60

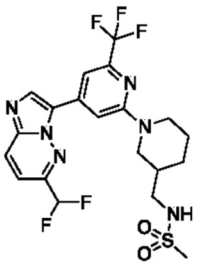
II-61

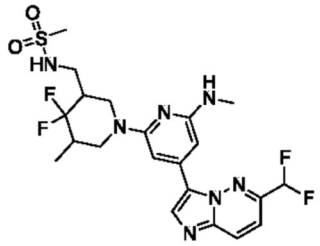


II-62

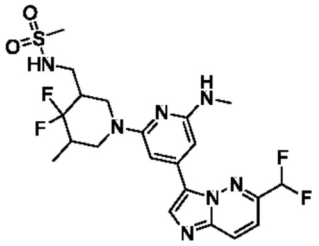


II-63

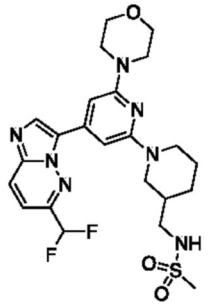




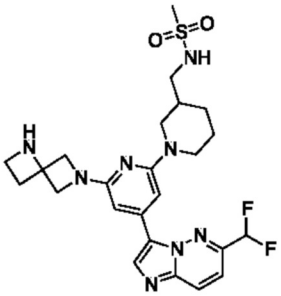
II-64



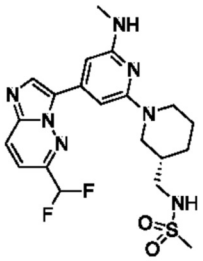
II-65



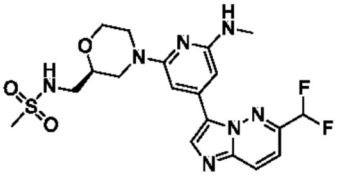
II-66



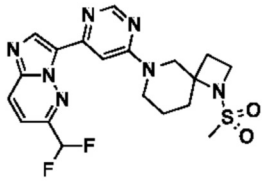
II-67



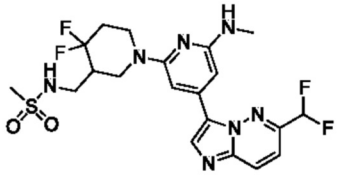
II-68



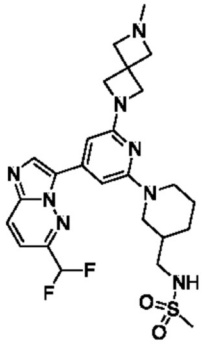
II-69



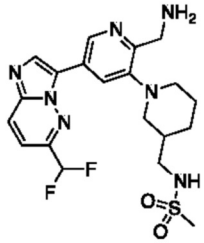
II-70



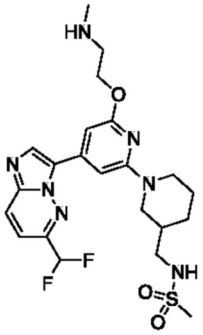
II-71



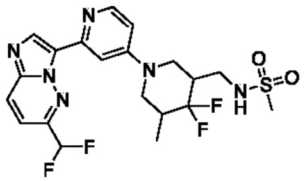
II-72



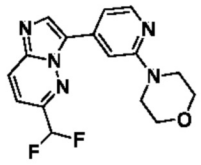
II-73



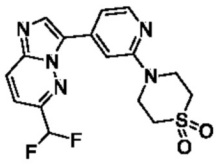
II-74



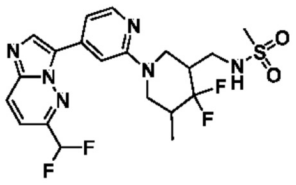
II-75



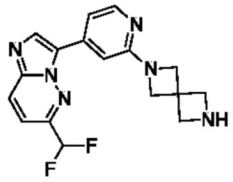
II-76



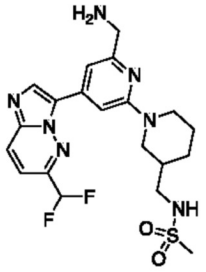
II-77



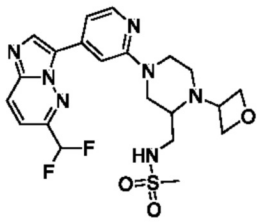
II-78



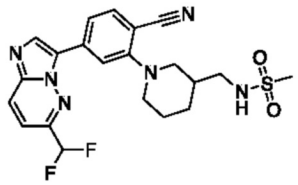
II-79



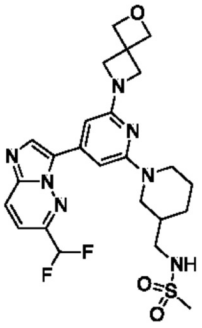
II-80



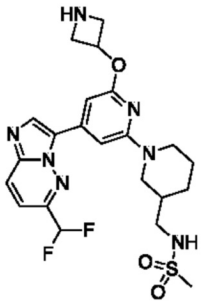
II-81



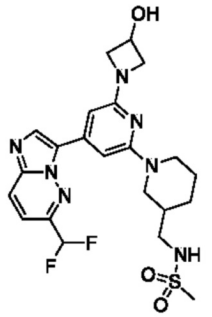
II-82



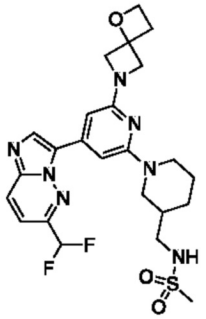
II-83



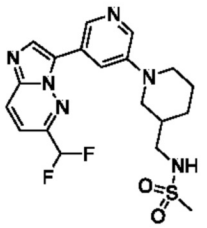
II-84



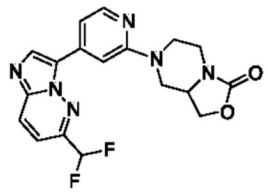
II-85

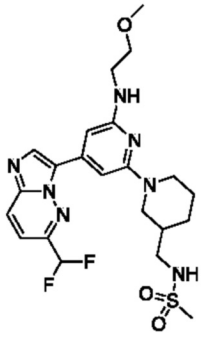


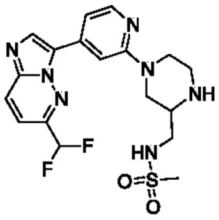
II-86



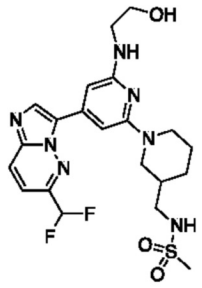
II-87



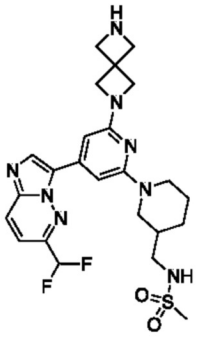




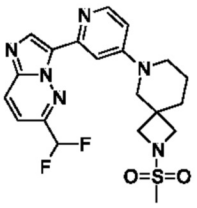
II-88



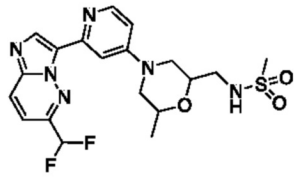
II-89



II-90

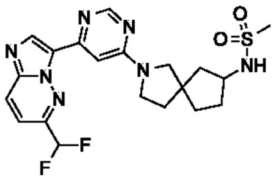


II-91

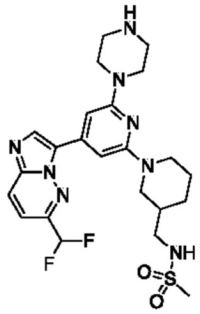


II-92

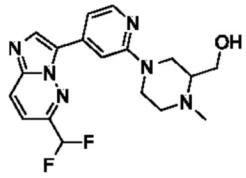
один диастереоизомер
(два энантиомера)



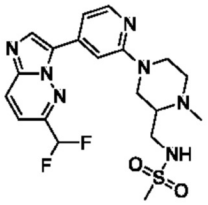
II-93



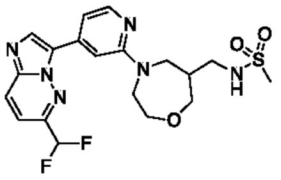
II-94



II-95

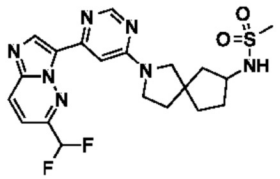


II-96

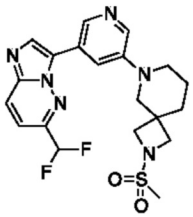


II-97

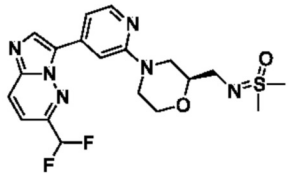
один диастереоизомер
(два энантиомера)



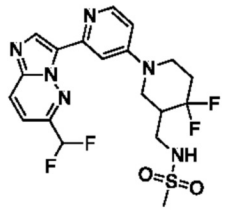
II-98



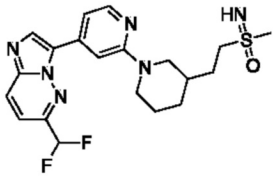
II-99



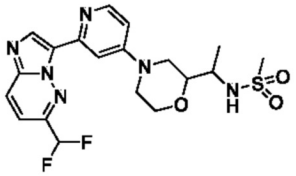
II-100



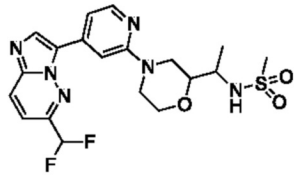
II-101



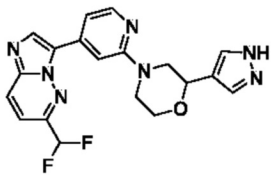
II-102



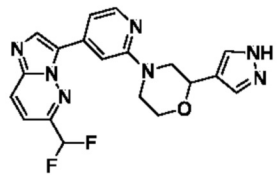
II-103



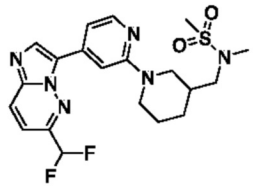
II-104



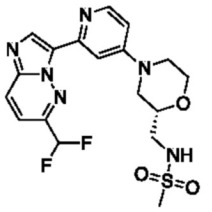
II-105



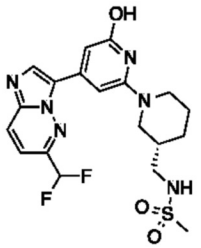
II-106



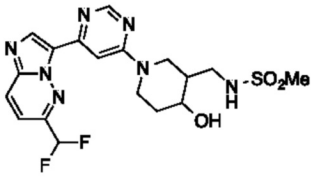
II-107



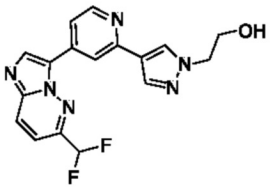
II-108



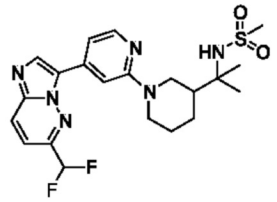
II-109



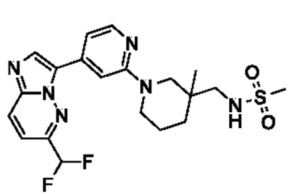
II-110



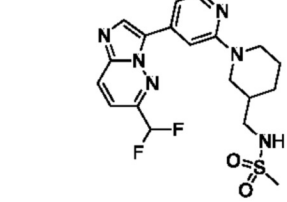
II-111



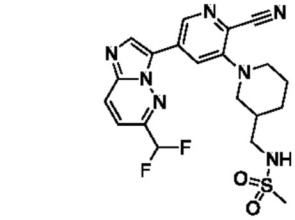
II-112



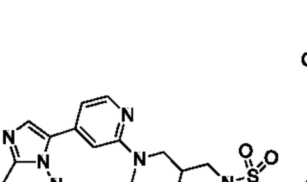
II-113



II-114



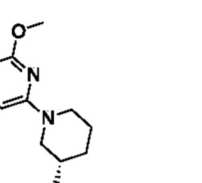
II-115



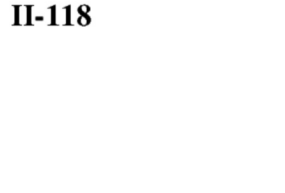
II-116



II-117



II-118

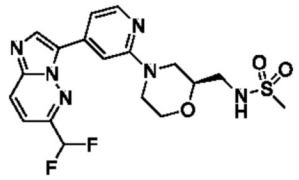


II-119

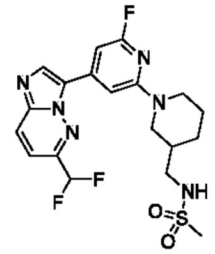


II-120

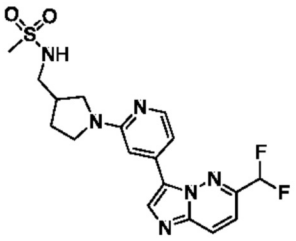




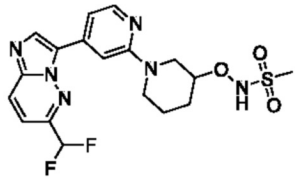
II-121



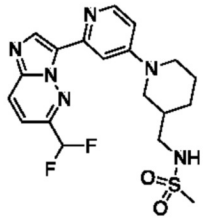
II-122



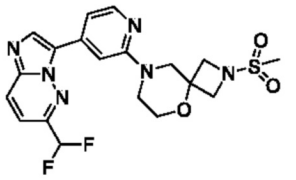
II-123



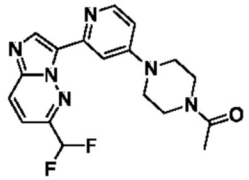
II-124



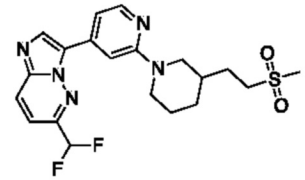
II-125



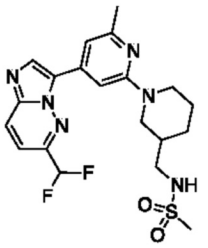
II-126



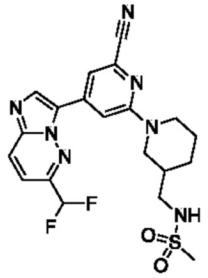
II-127



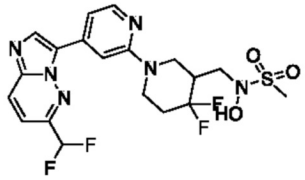
II-128



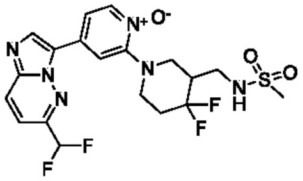
II-129



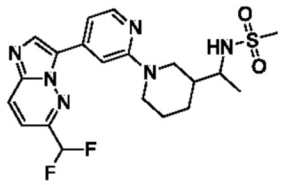
II-130



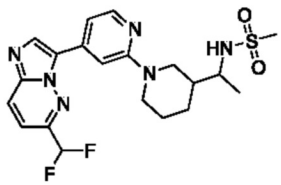
II-131



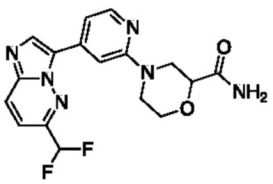
II-132



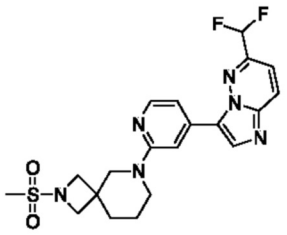
II-133



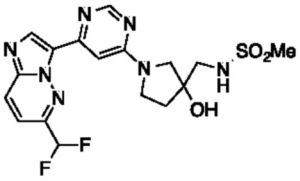
II-134



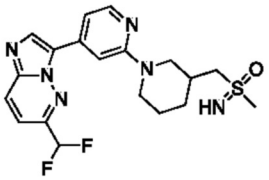
II-135



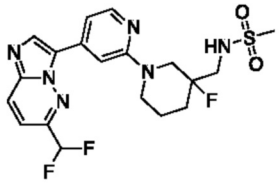
II-136



II-137

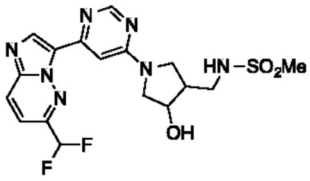


II-138

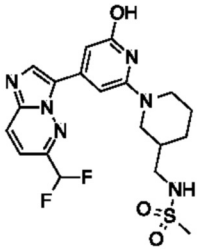


II-139

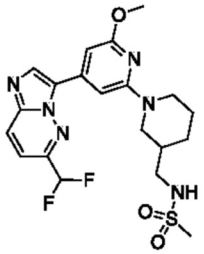
один диастереоизомер
(два энантиомера)



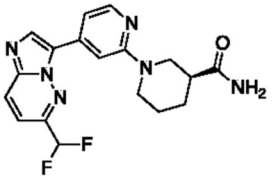
II-140



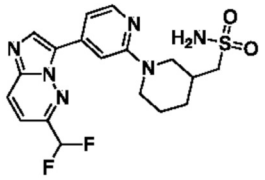
II-141



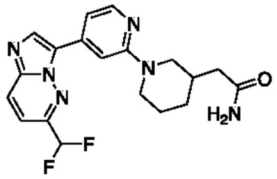
II-142



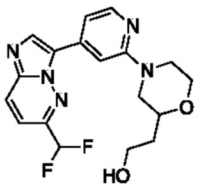
II-143



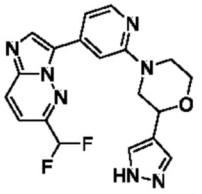
II-144



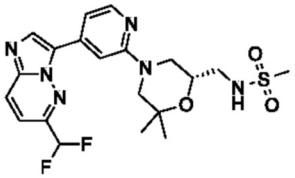
II-145



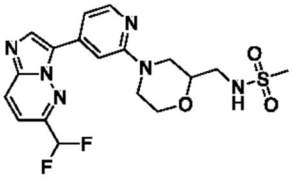
II-146



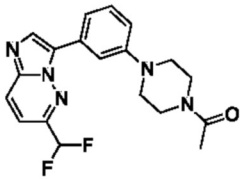
II-147



II-148

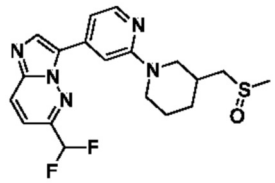


I-149

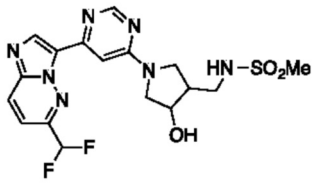


II-150

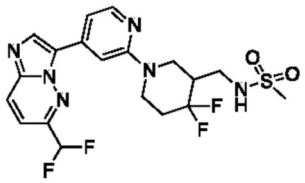
один диастереоизомер
(два энантиомера)



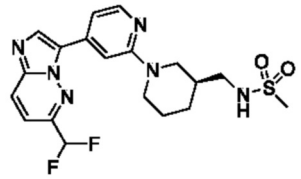
II-151



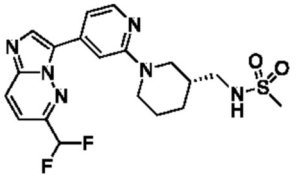
II-152



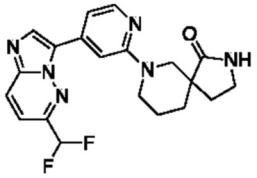
II-153



II-154

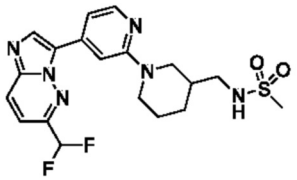


II-155

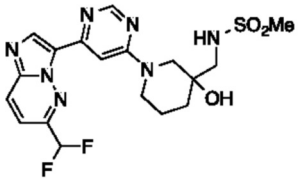


II-156

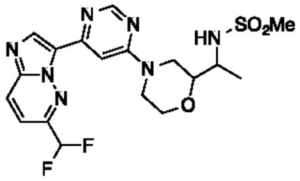
один диастереоизомер
(два энантиомера)



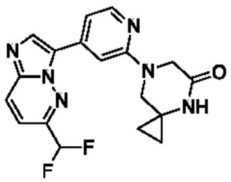
II-157



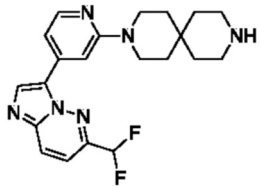
II-158



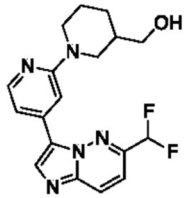
II-159



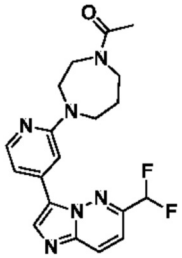
II-160



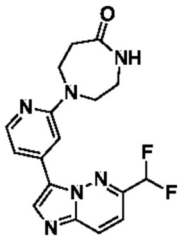
II-161



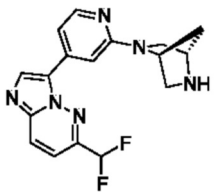
II-162



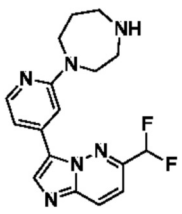
II-163

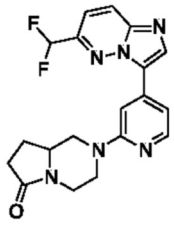


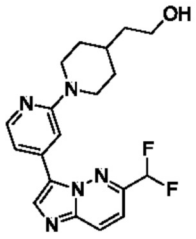
II-164



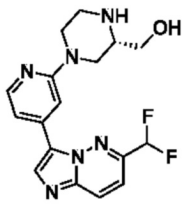
II-165



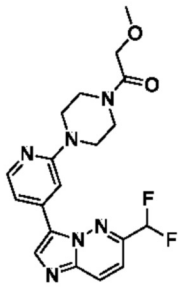




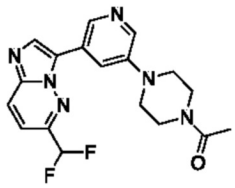
II-166



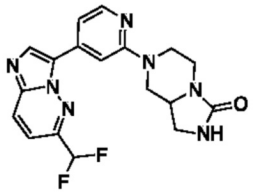
II-167



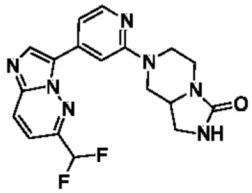
II-168



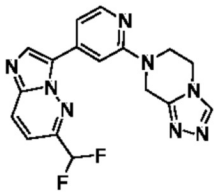
II-169



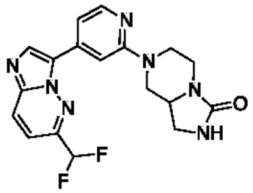
II-170



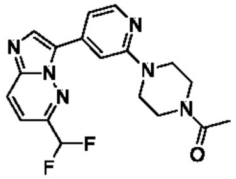
II-171



II-172

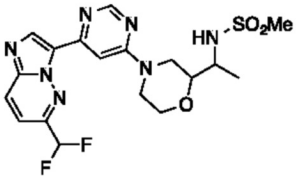


II-173

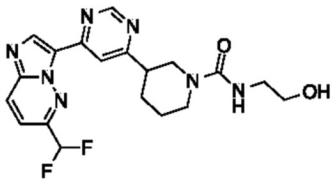


II-174

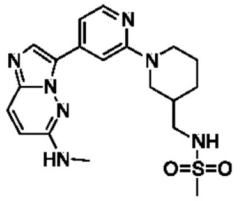
один диастереоизомер
(два энантиомера)



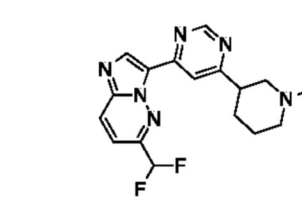
II-175



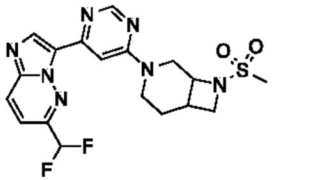
II-176



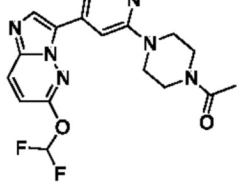
II-177



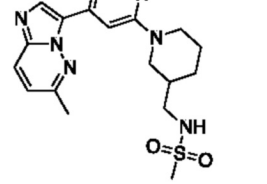
II-178



II-179



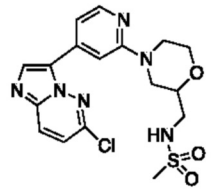
II-180



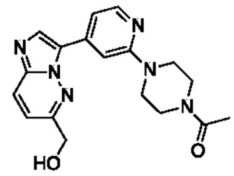
II-181

II-182

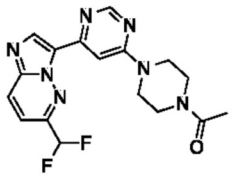
II-183



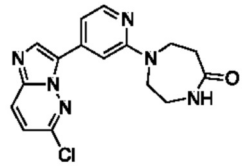
II-184



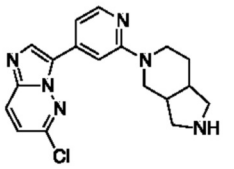
II-185



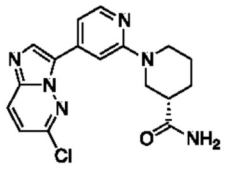
II-186



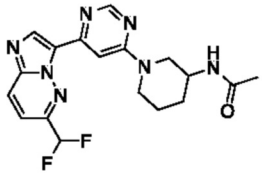
II-187



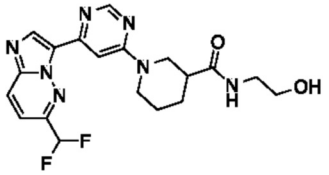
II-188



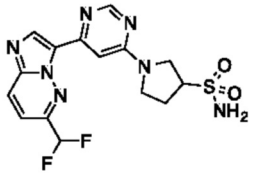
II-189



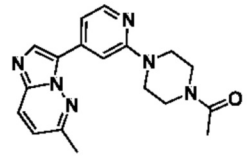
II-190



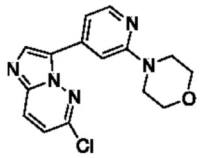
II-191



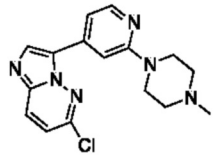
II-192



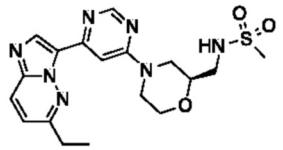
II-193



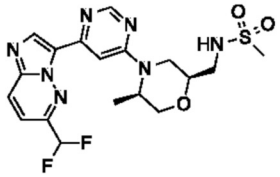
II-194



II-195

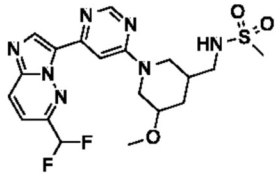


II-196

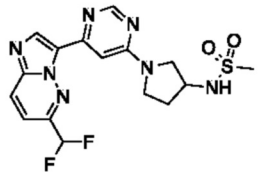


II-197

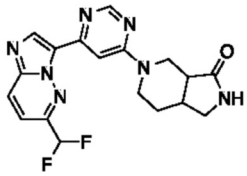
один диастереоизомер
(два энантиомера)



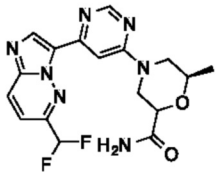
II-198



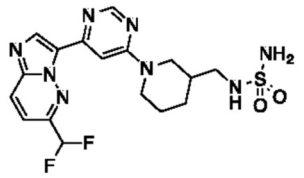
II-199



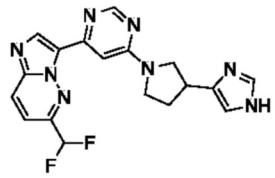
II-200



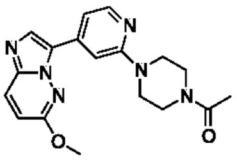
II-201



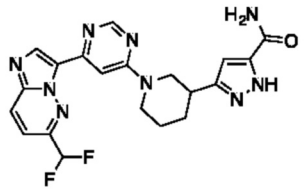
II-202



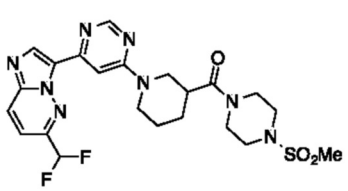
II-203



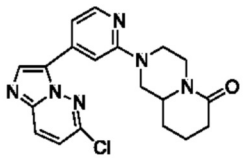
II-204



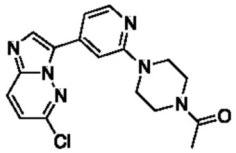
II-205



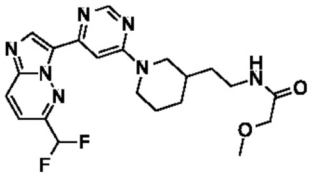
II-206



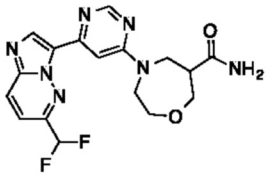
II-207



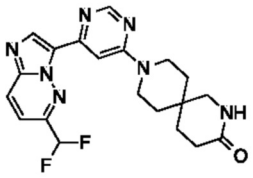
II-208



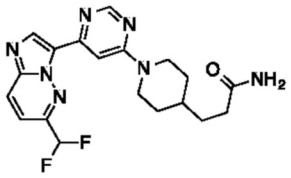
II-209



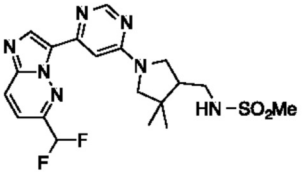
II-210



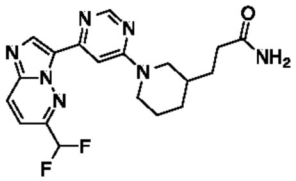
II-211



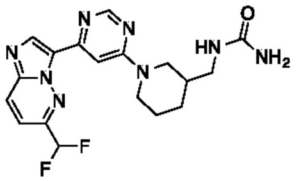
II-212



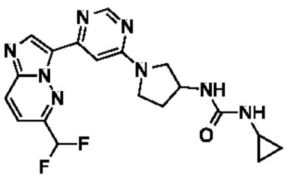
II-213



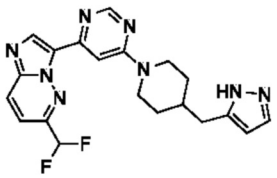
II-214



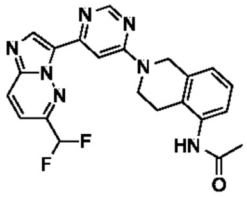
II-215



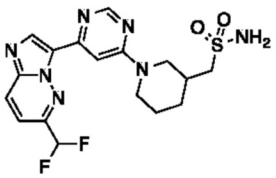
II-216



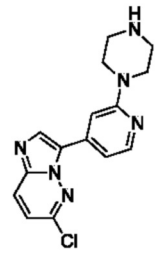
II-217



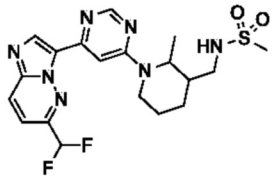
II-218



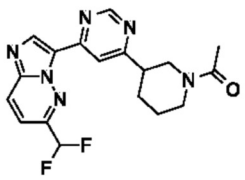
II-219



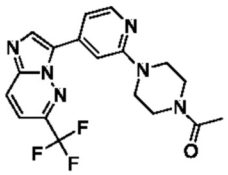
II-220



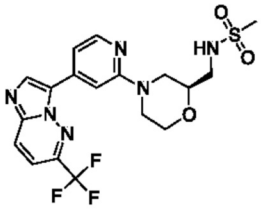
II-221



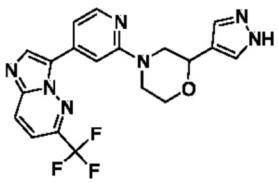
II-222



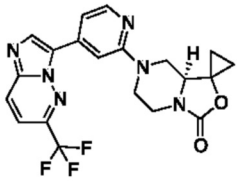
II-223



II-224

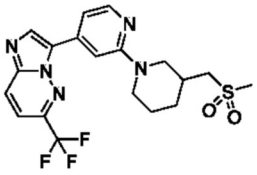


II-225



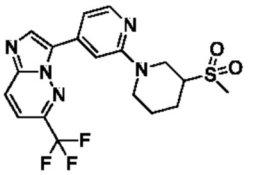
II-226

один стереоизомер

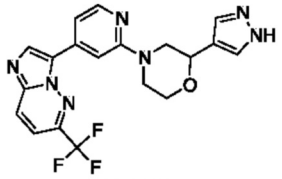


II-227

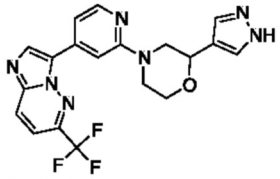
один стереоизомер



II-228

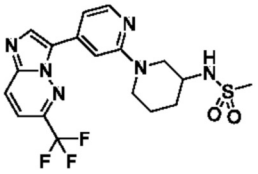


II-229

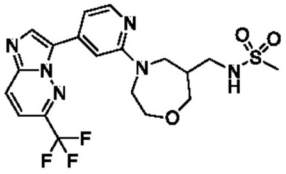


II-230

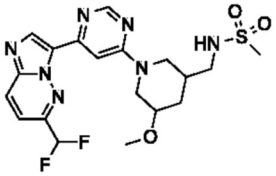
один диастереоизомер
(два энантиомера)



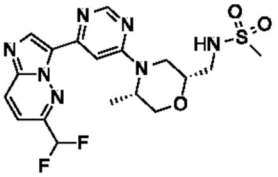
II-231



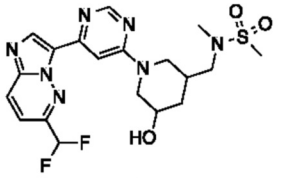
II-232



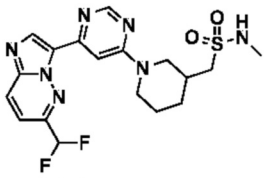
II-233



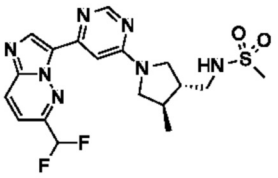
II-234



II-235

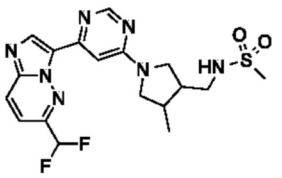


II-236



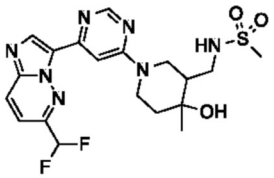
II-237

один стереоизомер



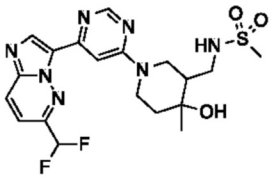
II-238

один диастереоизомер (два энантиомера)



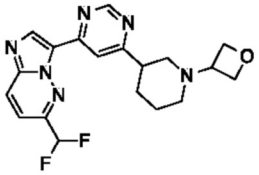
II-239

один диастереоизомер (два энантиомера)



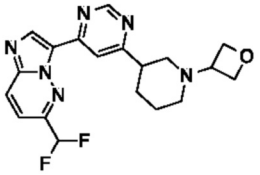
II-240

один стереоизомер



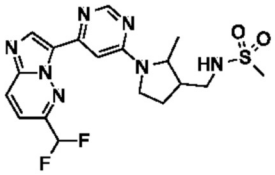
II-241

один стереоизомер



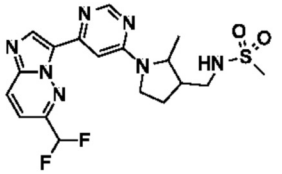
II-242

один диастереоизомер (два энантиомера)



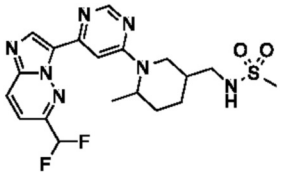
II-243

один диастереоизомер (два энантиомера)



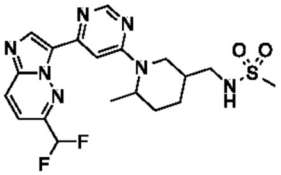
II-244

один стереоизомер



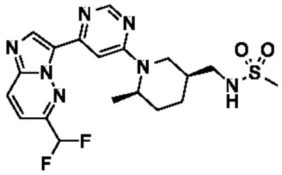
II-245

один стереоизомер



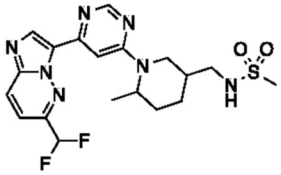
II-246

один стереоизомер

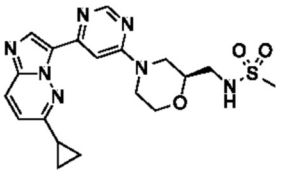


II-247

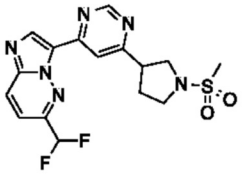
один стереоизомер



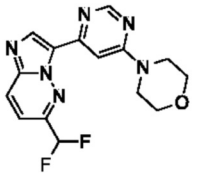
II-248



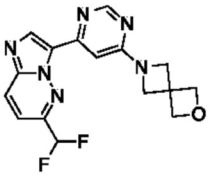
II-249



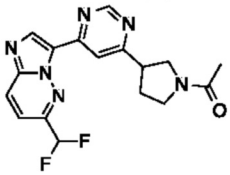
II-250



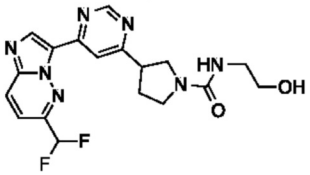
II-251



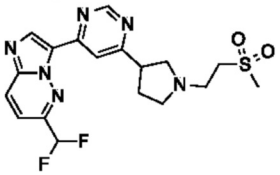
II-252



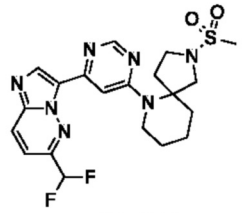
II-253



II-254

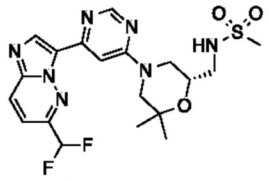


II-255



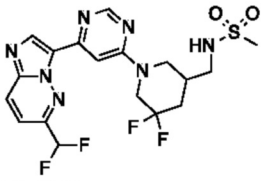
II-256

один диастереоизомер
(два энантиомера)

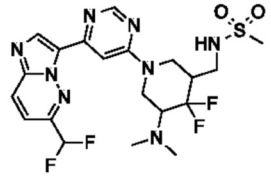


II-257

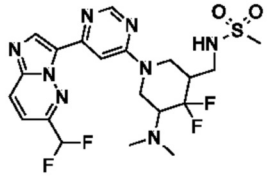
один диастереоизомер
(два энантиомера)



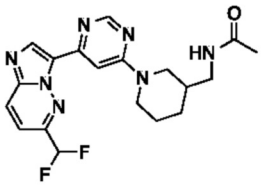
II-258



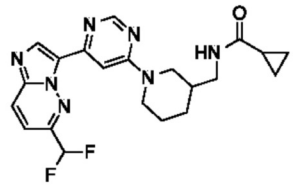
II-259



II-260

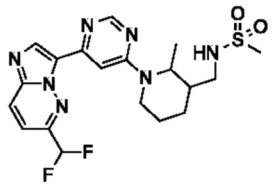


II-261



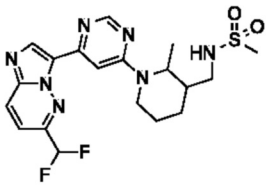
II-262

один стереоизомер



II-263

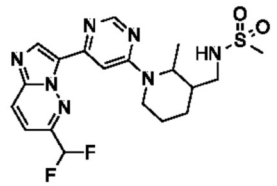
один стереоизомер



II-264

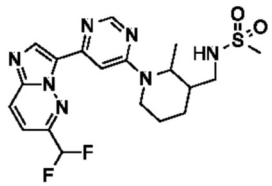
один стереоизомер
(два энантиомера)

один стереоизомер

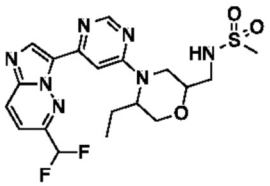


II-265

один стереоизомер

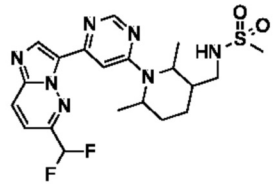


II-266

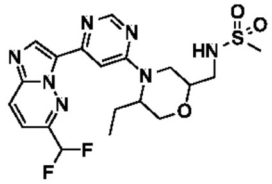


II-267

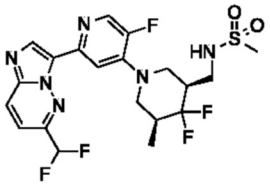
один диастереоизомер
(два энантиомера)



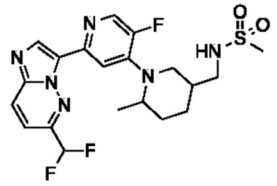
II-268



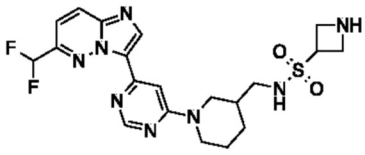
II-269



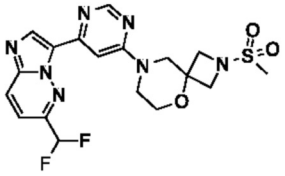
II-270



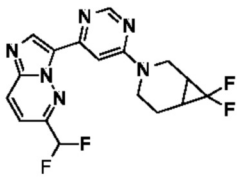
II-271



II-272

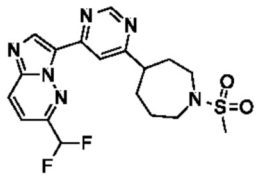


II-273



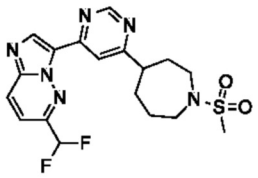
II-274

один стереоизомер



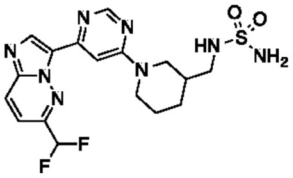
II-275

один стереоизомер



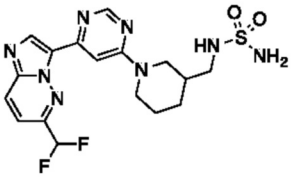
II-276

один стереоизомер

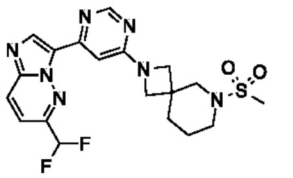


II-277

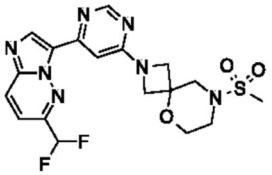
один стереоизомер



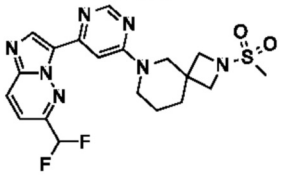
II-278



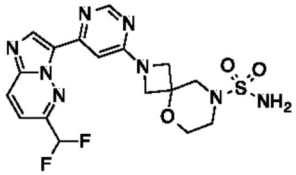
II-279



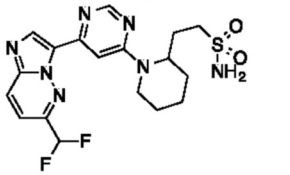
II-280



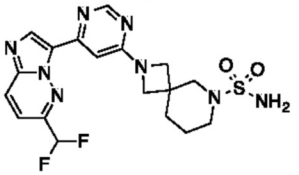
II-281



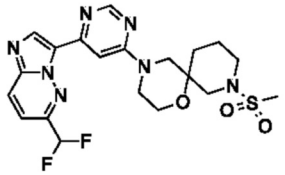
II-282



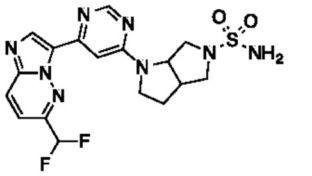
II-283



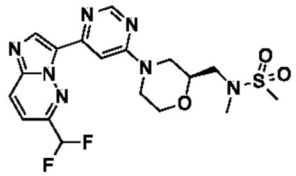
II-284



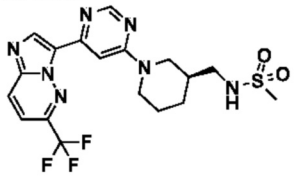
II-285



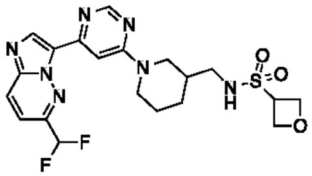
II-286



II-287



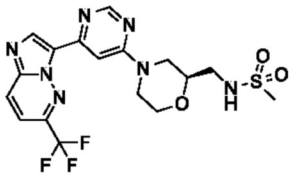
II-288



II-289

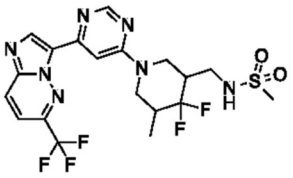
II-290

II-291



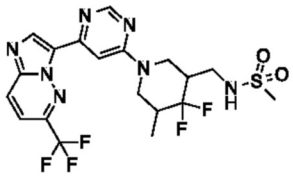
II-292

один диастереоизомер (два энантиомера)

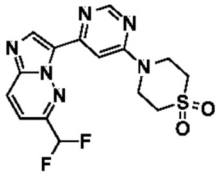


II-293

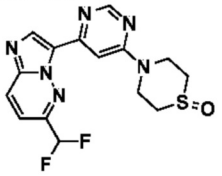
один диастереоизомер (два энантиомера)



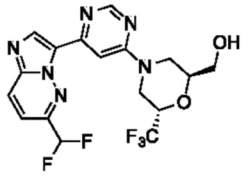
II-294



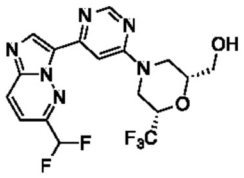
II-295



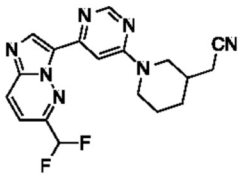
II-296



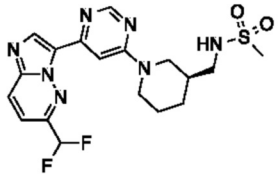
II-297



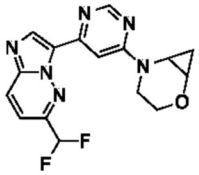
II-298



II-299

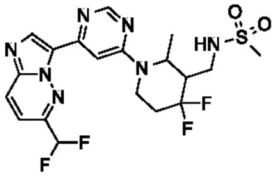


II-300



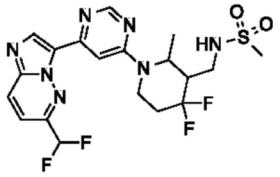
II-301

один диастереоизомер (два энантиомера)



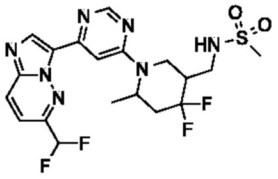
II-302

один диастереоизомер (два энантиомера)



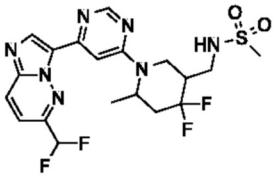
II-303

один диастереоизомер (два энантиомера)

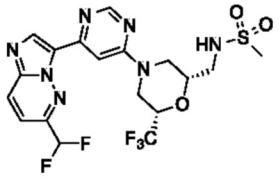


II-304

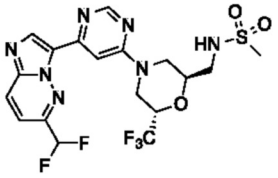
один диастереоизомер (два энантиомера)



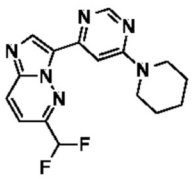
II-305



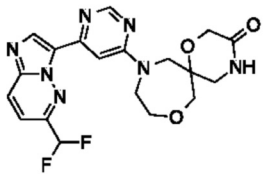
II-306



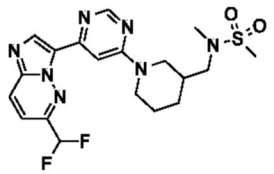
II-307



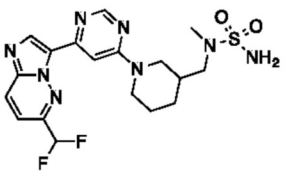
II-308



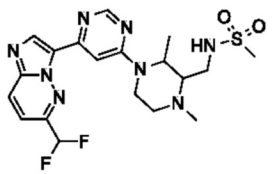
II-309



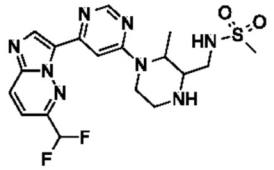
II-310



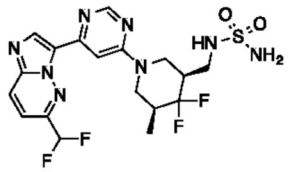
II-311



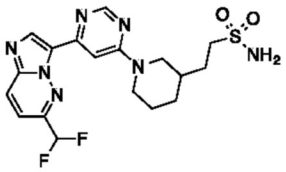
II-312



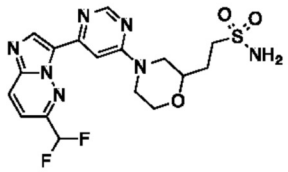
II-313



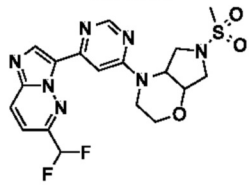
II-314



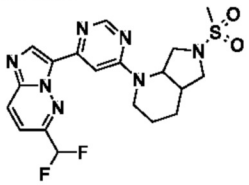
II-315



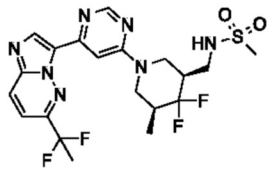
II-316



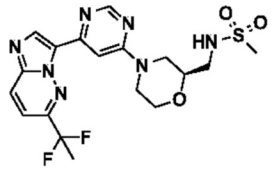
II-317



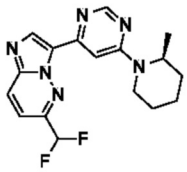
II-318



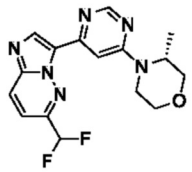
II-319



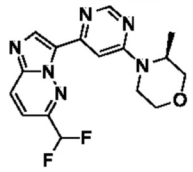
II-320



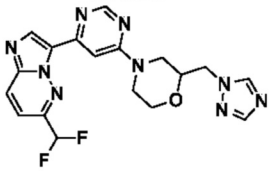
II-321



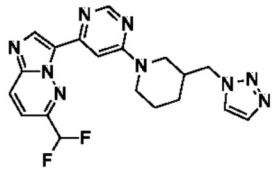
II-322



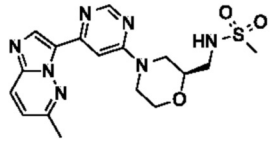
II-323



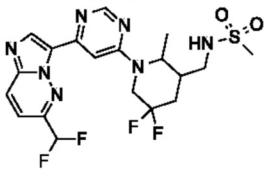
II-324



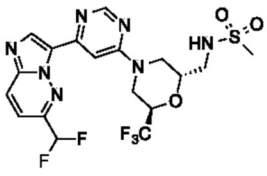
II-325



II-326



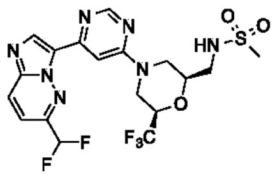
II-327



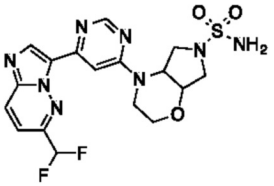
II-328

II-329

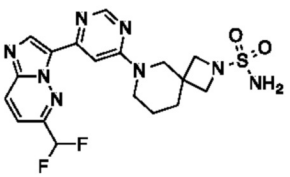
II-330



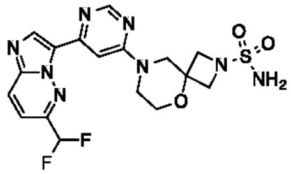
II-331



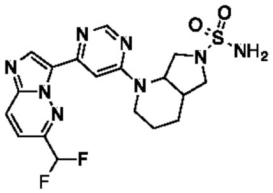
II-332



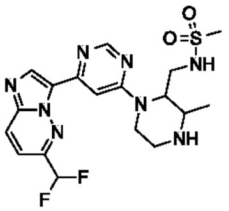
II-333



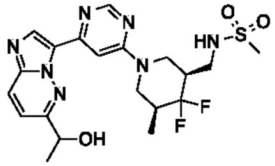
II-334



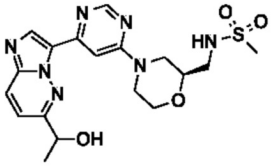
II-335



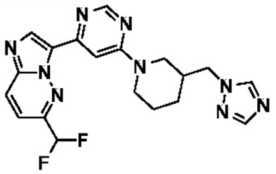
II-336



II-337

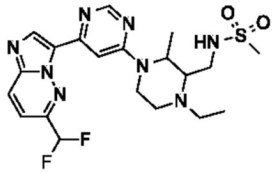


II-338



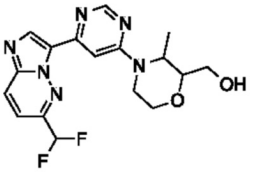
II-339

один стереоизомер
(транс-диастереоизомер)



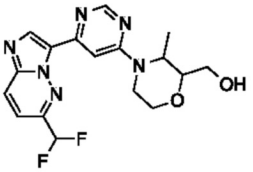
II-340

один стереоизомер
(транс-диастереоизомер)

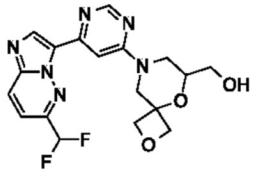


II-341

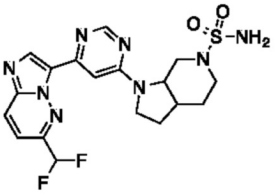
один стереоизомер
(транс-диастереоизомер)



II-342

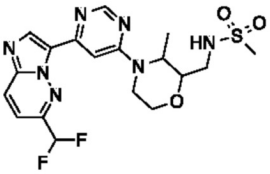


II-343



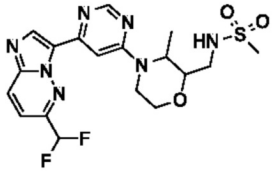
II-344

один диастереоизомер
(два цис-энантиомера)

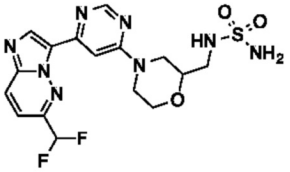


II-345

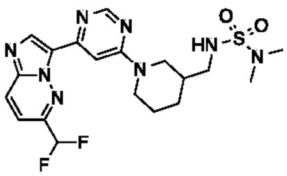
один диастереоизомер
(два транс-энантиомера)



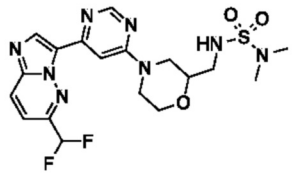
II-346



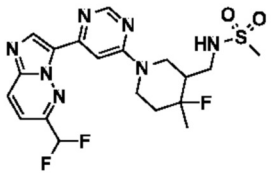
II-347



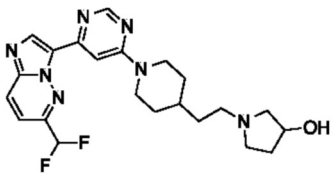
II-348



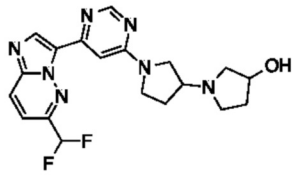
II-349



II-350

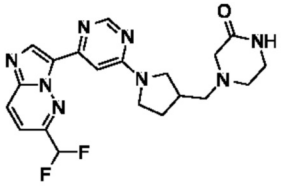


II-351



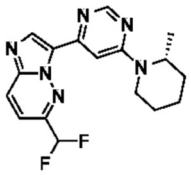
II-352

один стереоизомер

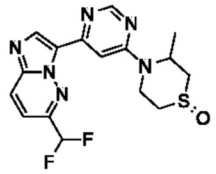


II-353

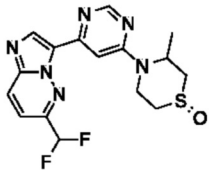
один стереоизомер



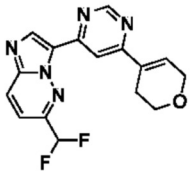
II-354



II-355

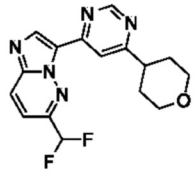


II-356

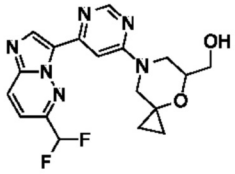


II-357

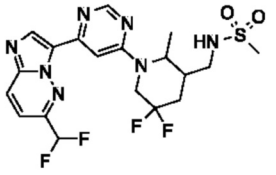
один стереоизомер



II-358

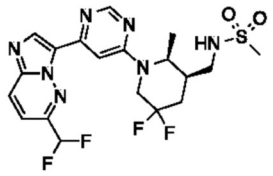


II-359



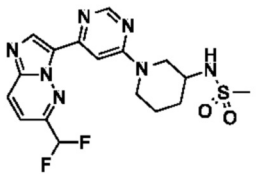
II-360

один стереоизомер



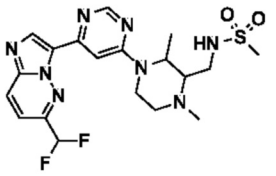
II-361

один стереоизомер

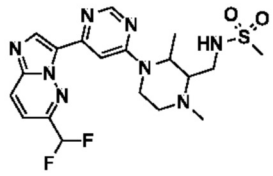


II-362

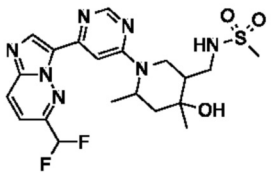
один диастереоизомер
(два энантиомера)



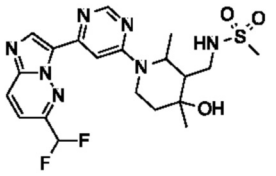
II-363



II-364

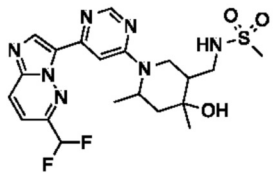


II-365

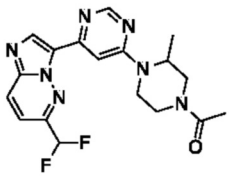


II-366

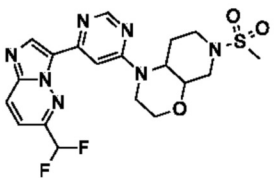
один диастереоизомер
(два энантиомера)



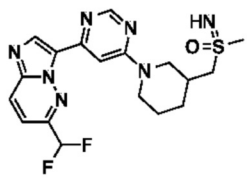
II-367



II-368

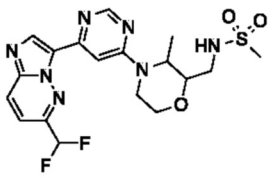


II-369



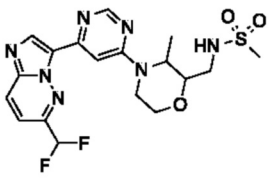
II-370

один стереоизомер

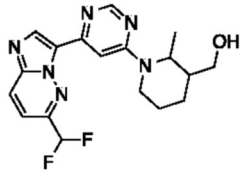


II-371

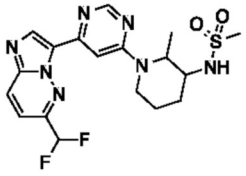
один стереоизомер



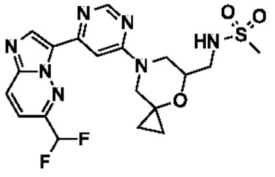
II-372



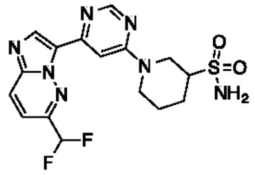
II-373



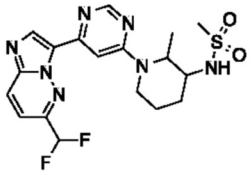
II-374



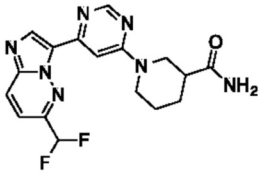
II-375



II-376

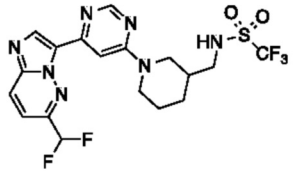


II-377

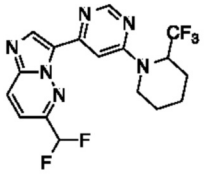


II-378

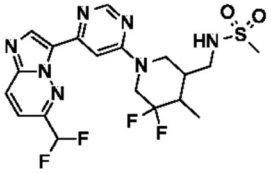
один диастереоизомер
(два энантиомера)



II-379

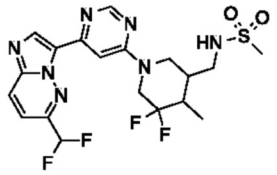


II-380



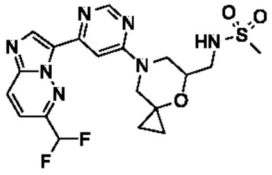
II-381

один диастереоизомер
(два энантиомера)



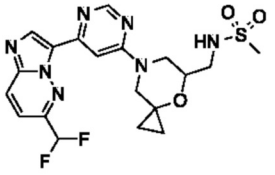
II-382

один стереоизомер

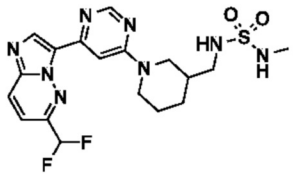


II-383

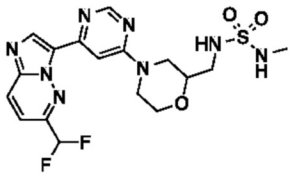
один стереоизомер



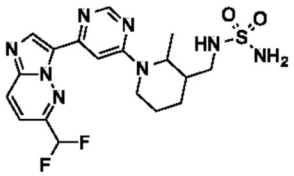
II-384



II-385

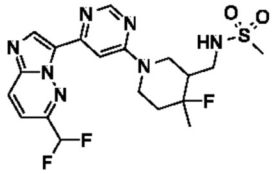


II-386



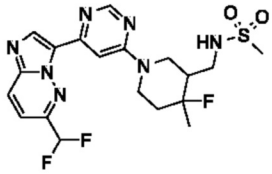
II-387

один стереоизомер

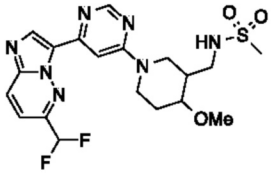


II-388

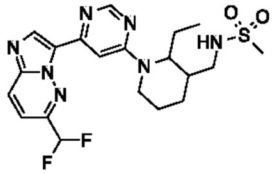
один стереоизомер



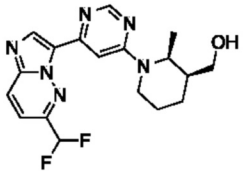
II-389



II-390

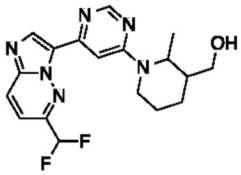


II-391

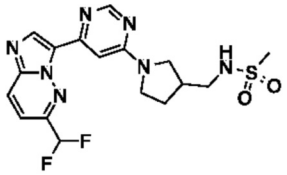


II-392

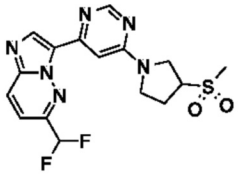
один стереоизомер



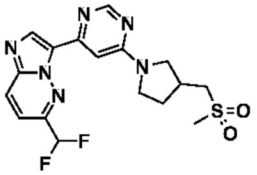
II-393



II-394

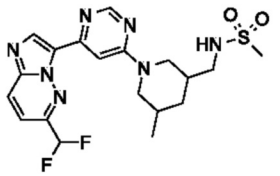


II-395



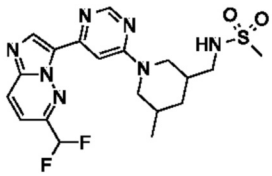
II-396

один диастереоизомер
(два энантиомера)

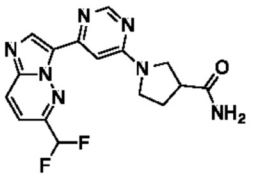


II-397

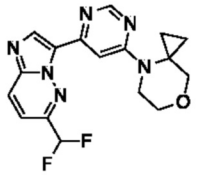
один диастереоизомер
(два энантиомера)



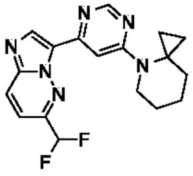
II-398



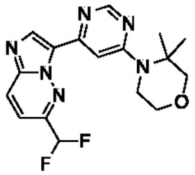
II-399



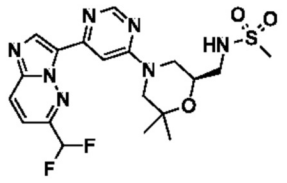
II-400



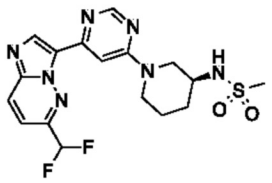
II-401



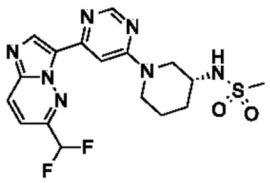
II-402



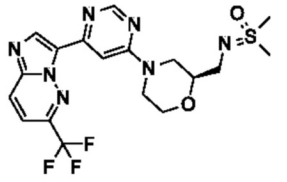
II-403



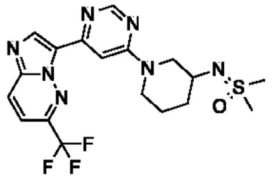
II-404



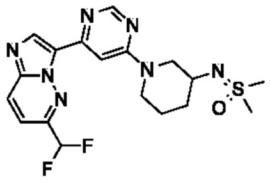
II-405



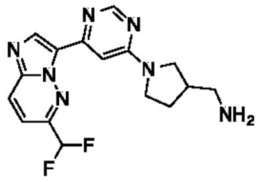
II-406



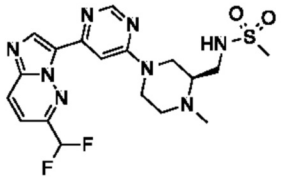
II-407



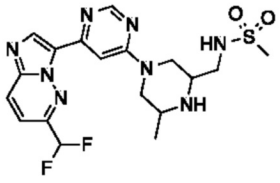
II-408



II-409

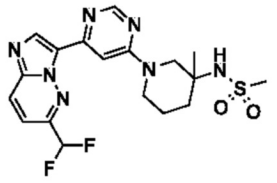


II-410



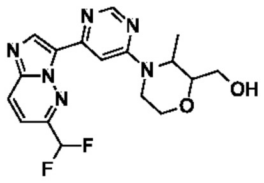
II-411

один стереоизомер



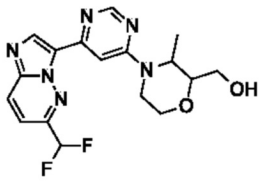
II-412

один стереоизомер



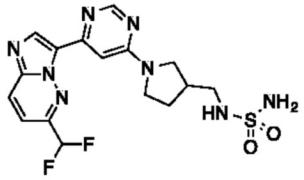
II-413

один стереоизомер



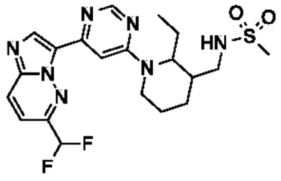
II-414

один стереоизомер



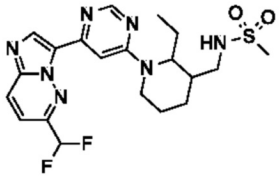
II-415

один стереоизомер

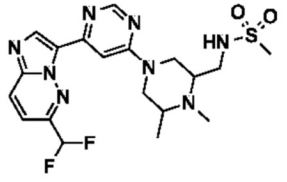


II-416

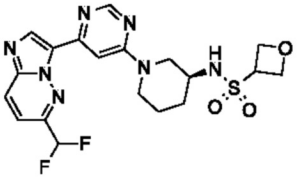
один стереоизомер



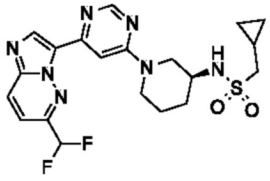
II-417



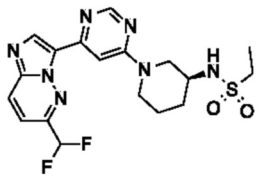
II-418



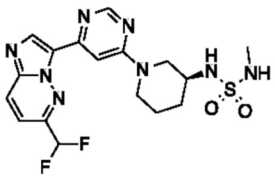
II-419



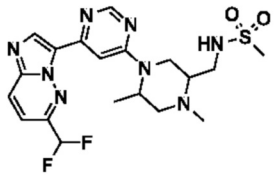
II-420



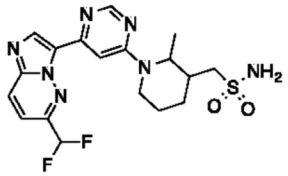
II-421



II-422

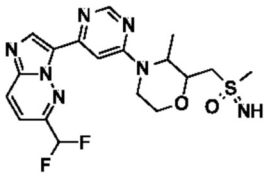


II-423



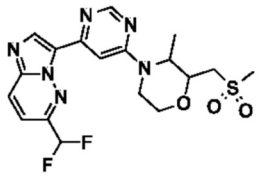
II-424

один стереоизомер

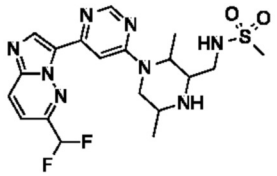


II-425

один стереоизомер

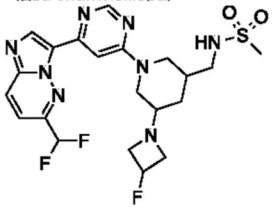


II-426



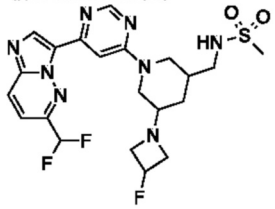
II-427

один диастереоизомер
(два энантиомера)

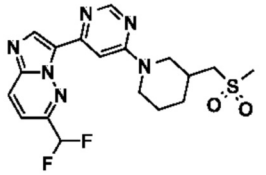


II-428

один диастереоизомер
(два энантиомера)

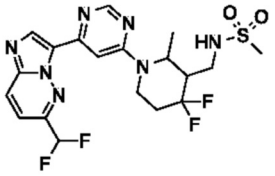


II-429



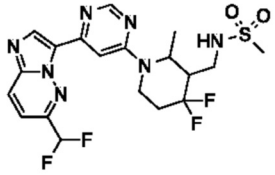
II-430

один стереоизомер



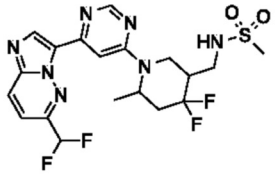
II-431

один стереоизомер



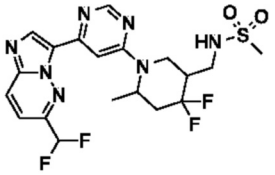
II-432

один стереоизомер

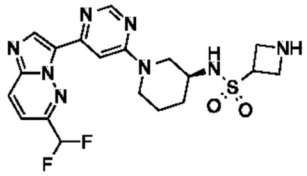


II-433

один стереоизомер

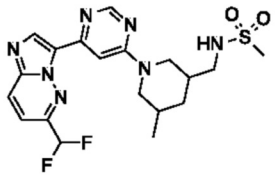


II-434

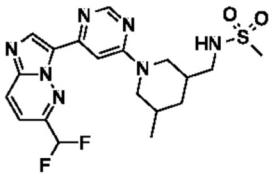


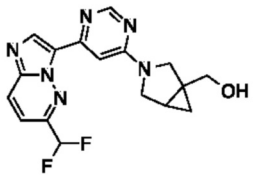
II-435

один стереоизомер

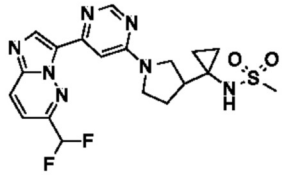


один стереоизомер



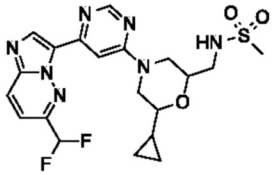


II-436



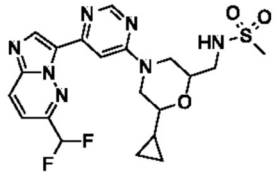
II-437

один стереоизомер

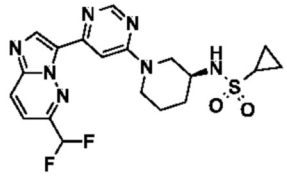


II-438

один стереоизомер

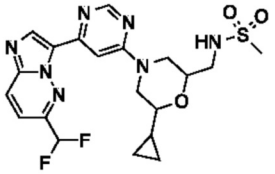


II-439



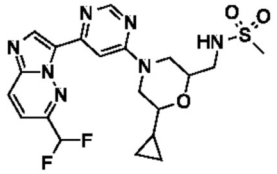
II-440

один стереоизомер

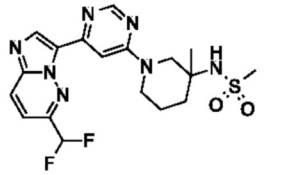


II-441

один стереоизомер

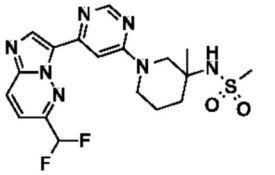


II-442



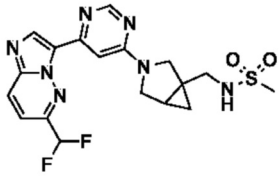
II-443

один стереоизомер



II-444

один стереоизомер



II-445

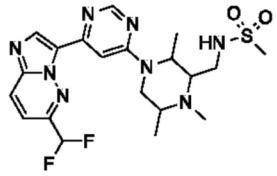
один стереоизомер

II-446

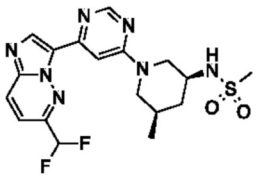
один стереоизомер

II-447

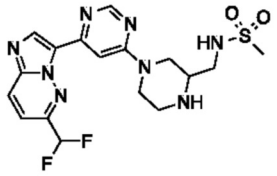
II-448



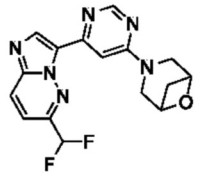
II-449



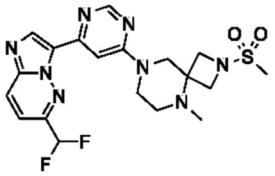
II-450



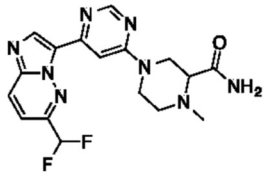
II-451



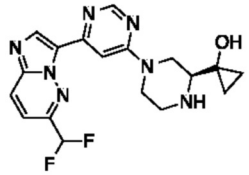
II-452



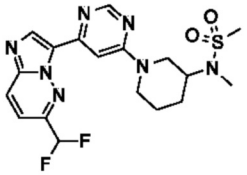
II-453



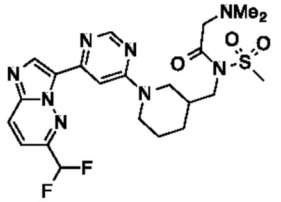
II-454

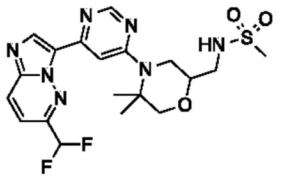


II-455

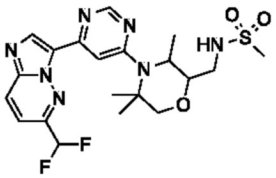


II-456

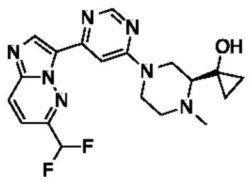




II-457

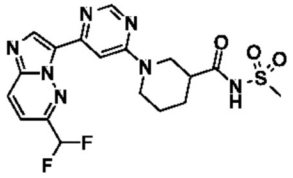


II-458

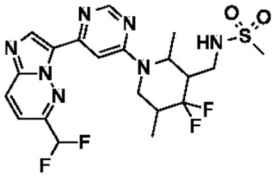


II-459

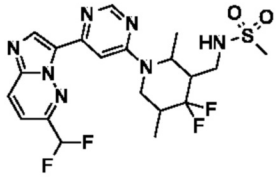
один диастереоизомер
(два энантиомера)



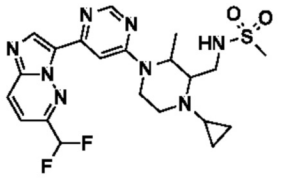
II-460



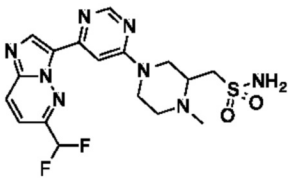
II-461



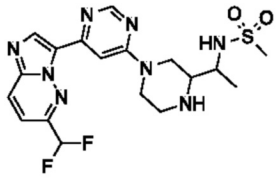
II-462



II-463

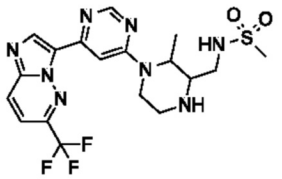


II-464



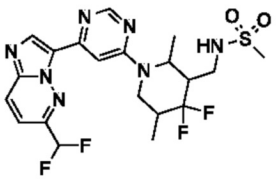
II-465

один стереоизомер



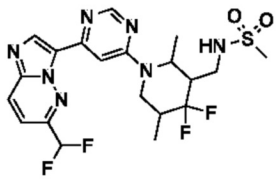
II-466

один стереоизомер



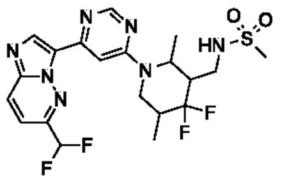
II-467

один стереоизомер



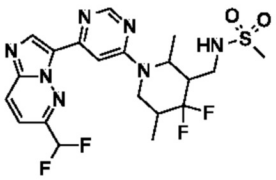
II-468

один стереоизомер



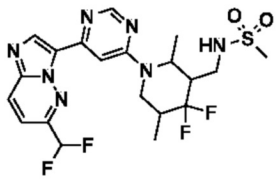
II-469

один стереоизомер



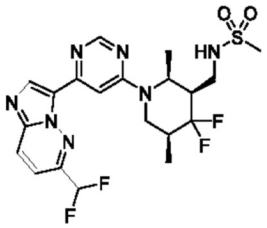
II-470

один стереоизомер



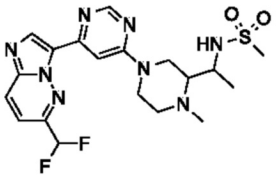
II-471

один стереоизомер



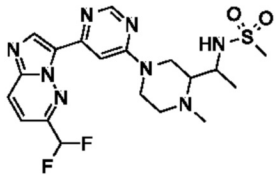
II-472

один диастереоизомер
(два энантиомера)



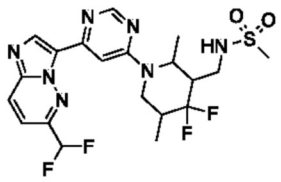
II-473

один диастереоизомер
(два энантиомера)



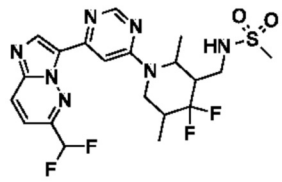
II-474

один стереоизомер

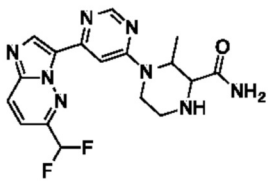


II-475

один стереоизомер

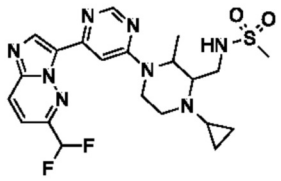


II-476



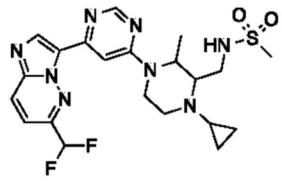
II-477

один стереоизомер

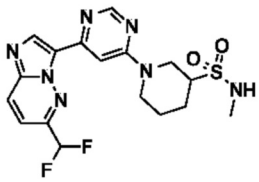


II-478

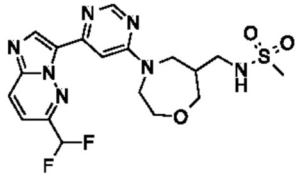
один стереоизомер



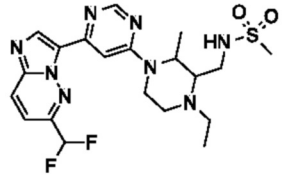
II-479



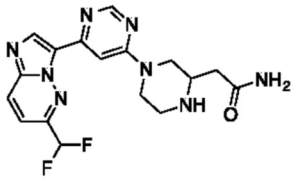
II-480



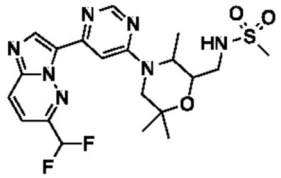
II-481



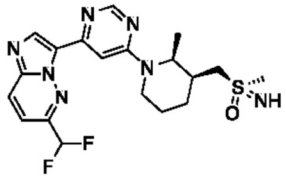
II-482



II-483

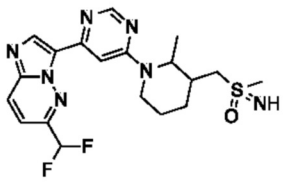


II-484



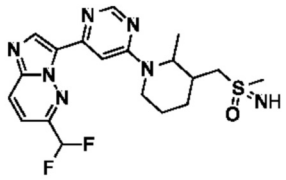
II-485

один стереоизомер



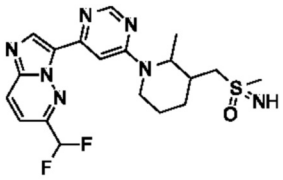
II-486

один стереоизомер



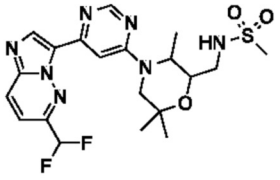
II-487

один стереоизомер

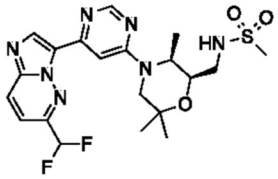


II-488

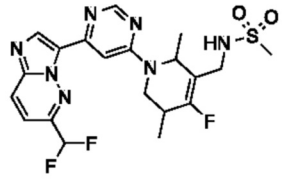
один стереоизомер



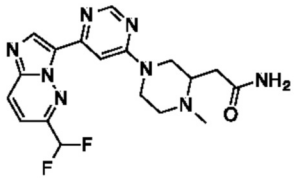
II-489



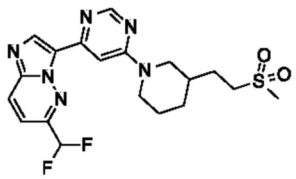
II-490



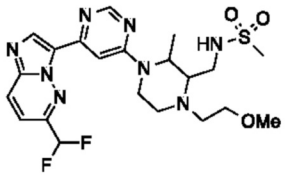
II-491



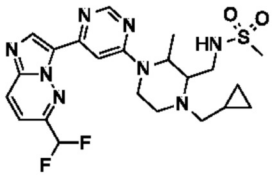
II-492



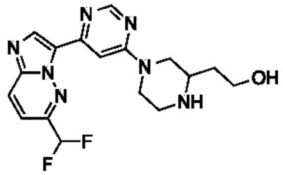
II-493



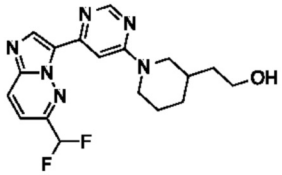
II-494



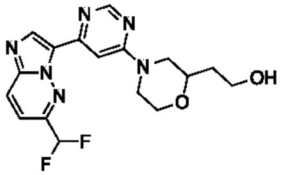
II-495



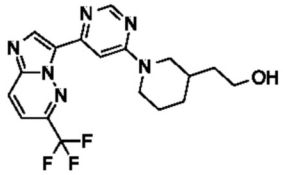
II-496



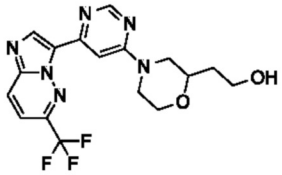
II-497



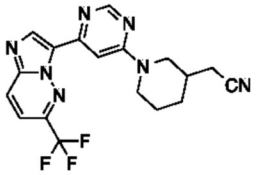
II-498



II-499

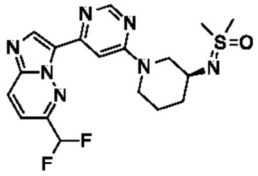


II-500

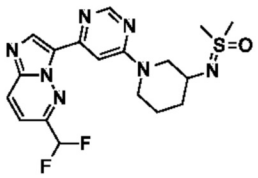


II-501

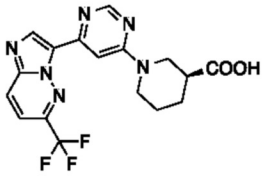
один стереоизомер



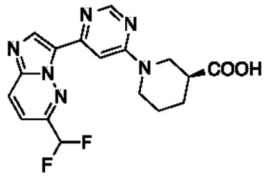
II-502



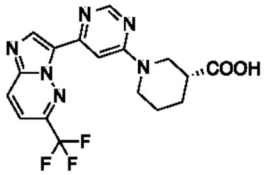
II-503



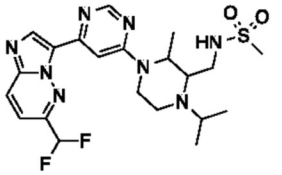
II-504



II-505

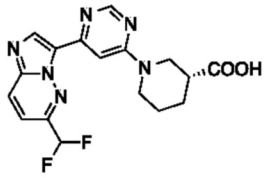


II-506

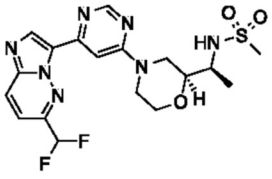


II-507

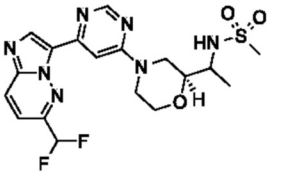
один стереоизомер



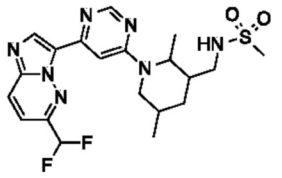
II-508



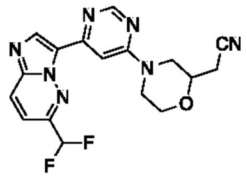
II-509



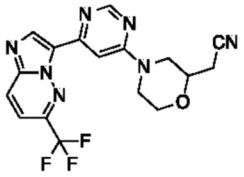
II-510



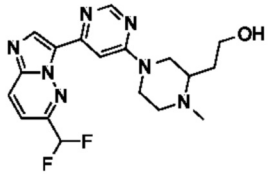
II-511



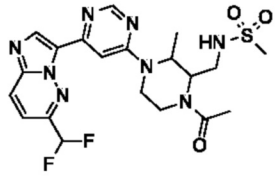
II-512



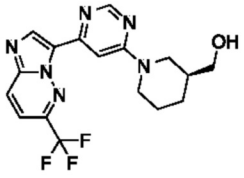
II-513



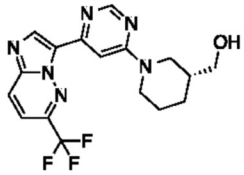
II-514



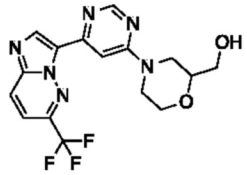
II-515



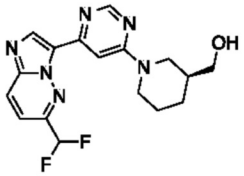
II-516



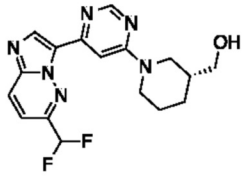
II-517



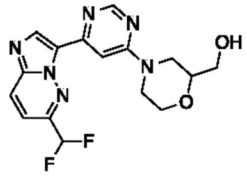
II-518



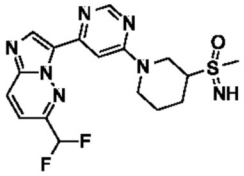
II-519



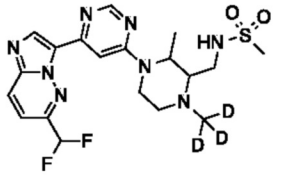
II-520



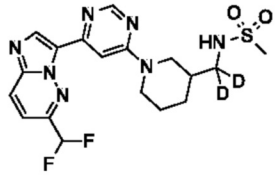
II-521



II-522

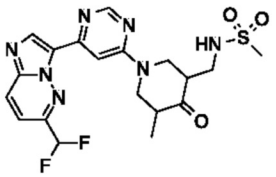


II-523



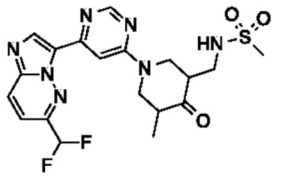
II-524

один диастереоизомер
(два энантиомера)

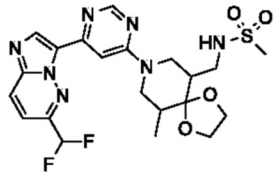


II-525

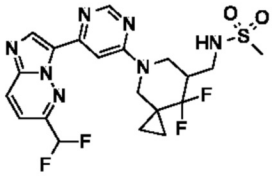
один диастереоизомер
(два энантиомера)



II-526

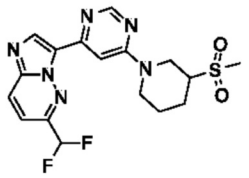


II-527



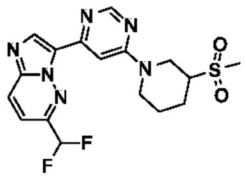
II-528

один стереоизомер

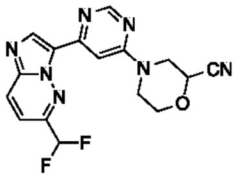


II-529

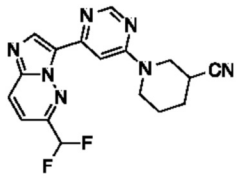
один стереоизомер



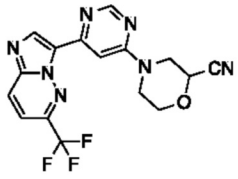
II-530



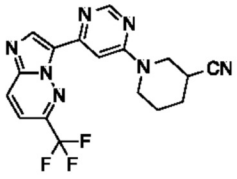
II-531



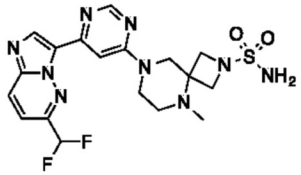
II-532



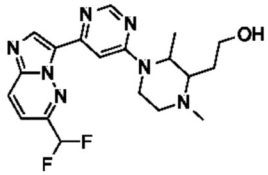
II-533



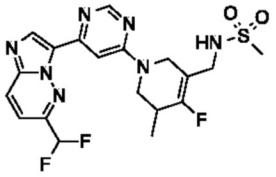
II-534



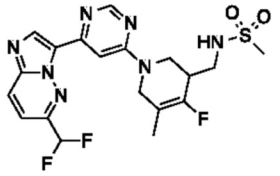
II-535



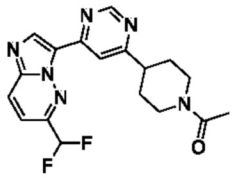
II-536



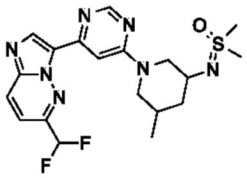
II-537



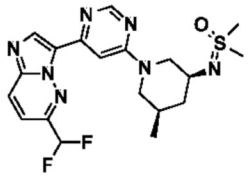
II-538



II-539

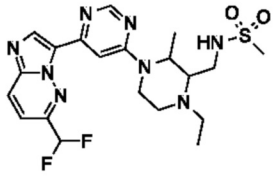


II-540



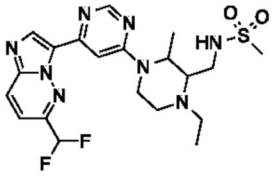
II-541

один стереоизомер

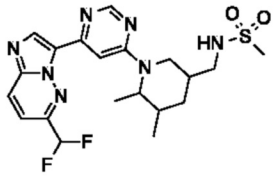


II-542

один стереоизомер

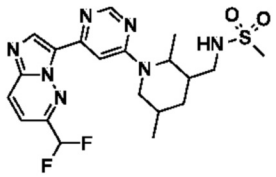


II-543



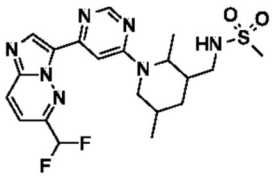
II-544

один стереоизомер

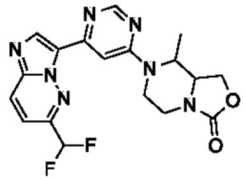


II-545

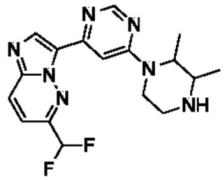
один стереоизомер



II-546

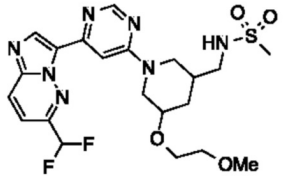


II-547



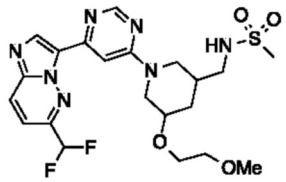
II-548

один диастереоизомер
(два энантиомера)



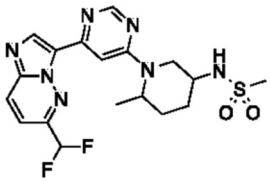
II-549

один диастереоизомер
(два энантиомера)



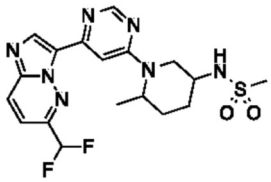
II-550

один диастереоизомер
(два энантиомера)

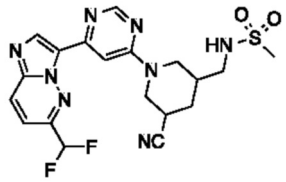


II-551

один диастереоизомер
(два энантиомера)

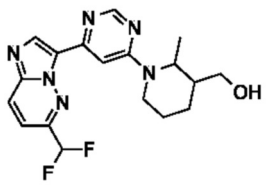


II-552



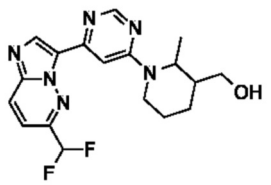
II-553

один стереоизомер

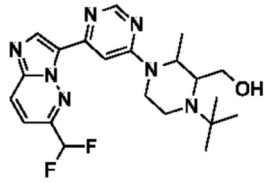


II-554

один стереоизомер

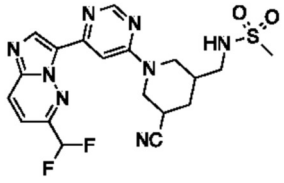


II-555



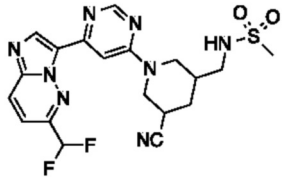
II-556

один стереоизомер

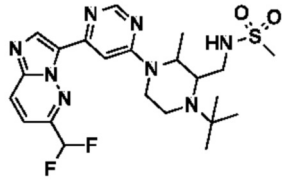


II-557

один стереоизомер

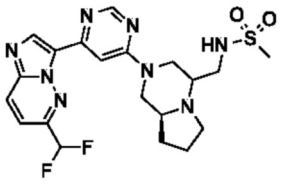


II-558



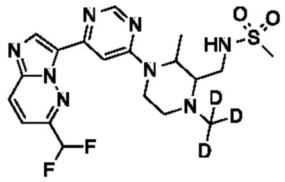
II-559

один стереоизомер



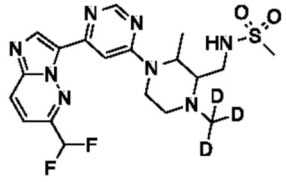
II-560

один стереоизомер

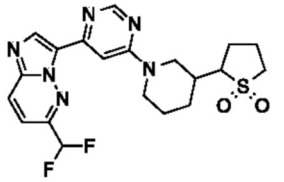


II-561

один стереоизомер

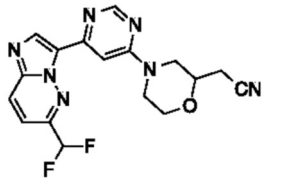


II-562



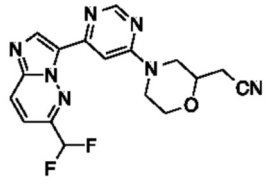
II-563

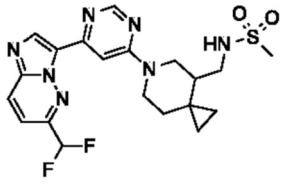
один стереоизомер

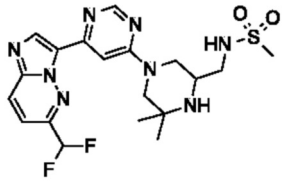


II-564

один стереоизомер

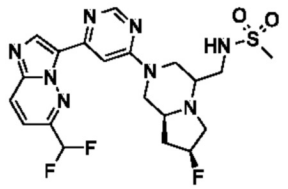






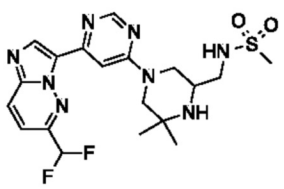
II-565

один стереоизомер



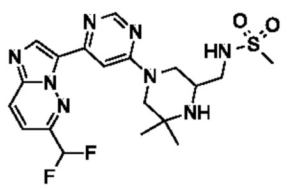
II-566

один стереоизомер



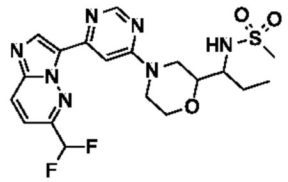
II-567

один стереоизомер



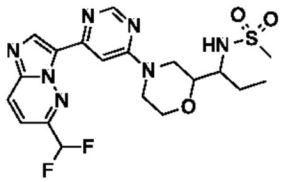
II-568

один диастереоизомер
(два энантиомера)



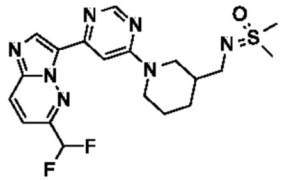
II-569

один диастереоизомер
(два энантиомера)



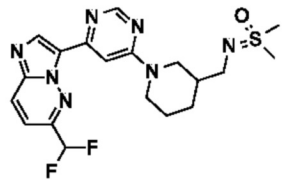
II-570

один стереоизомер

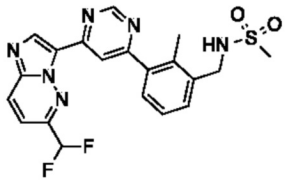


II-571

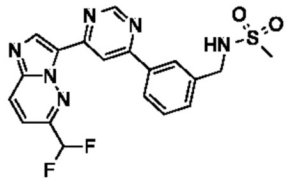
один стереоизомер



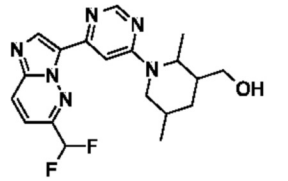
II-572



II-573



II-574

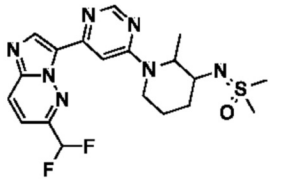


II-575

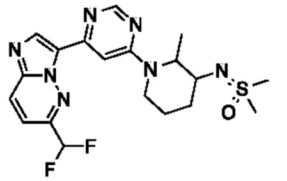
II-576

II-577

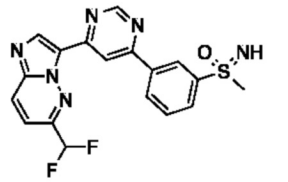
II-578



II-579

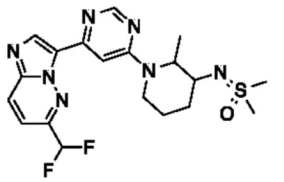


II-580



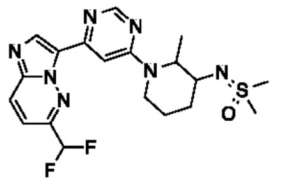
II-581

один стереоизомер

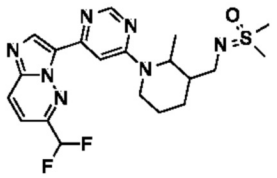


II-582

один стереоизомер

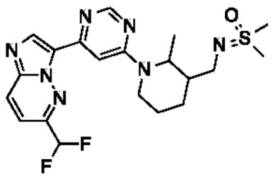


один диастереоизомер
(два энантиомера)

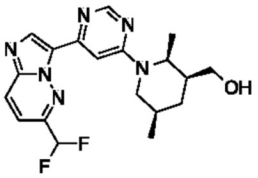


II-583

один диастереоизомер
(два энантиомера)

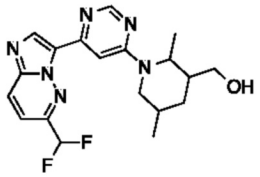


II-584



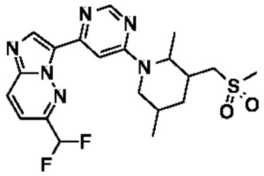
II-585

один стереоизомер



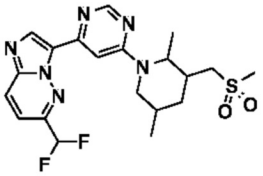
II-586

один диастереоизомер
(два энантиомера)

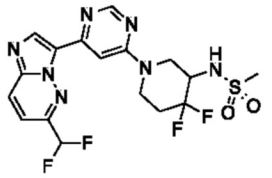


II-587

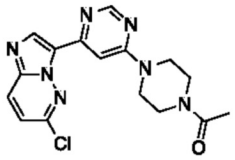
один диастереоизомер
(два энантиомера)



II-588

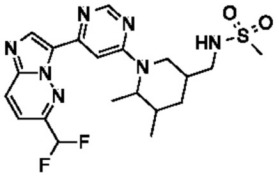


II-589



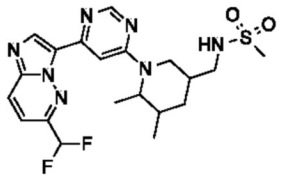
II-590

один стереоизомер

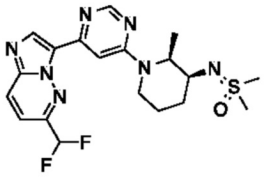


II-591

один стереоизомер

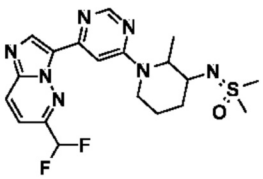


II-592

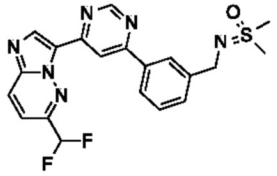


II-593

один стереоизомер

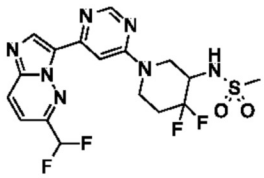


II-594



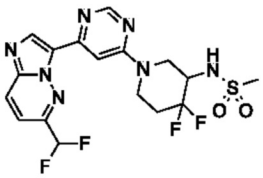
II-595

один стереоизомер

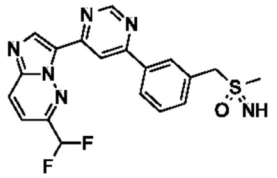


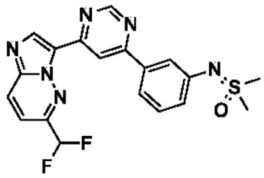
II-596

один стереоизомер

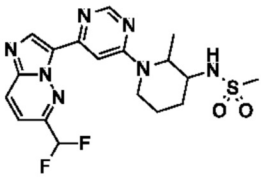


II-597



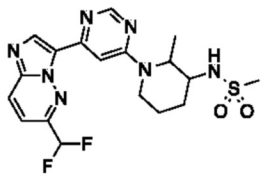


один стереоизомер



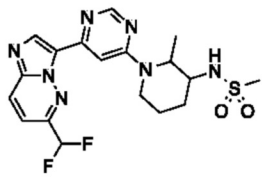
II-598

один стереоизомер



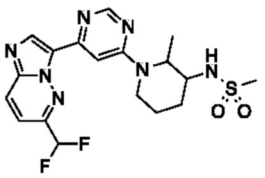
II-599

один стереоизомер



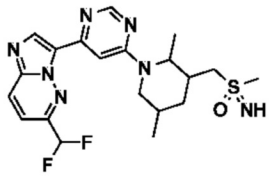
II-600

один стереоизомер



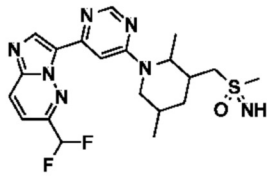
II-601

один стереоизомер



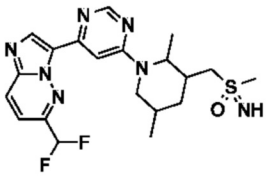
II-602

один стереоизомер

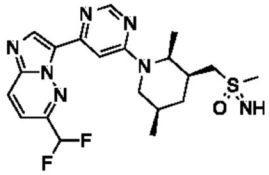


II-603

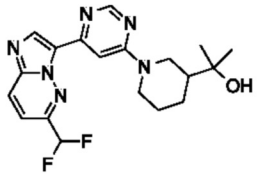
один стереоизомер



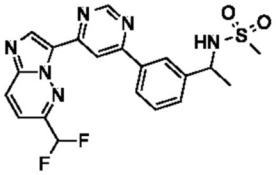
II-604



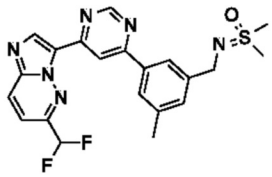
II-605



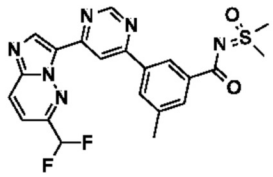
II-606



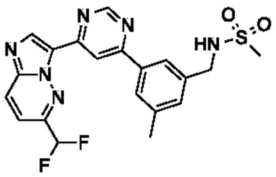
II-607



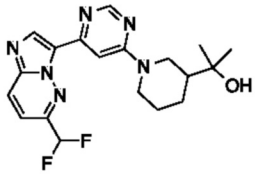
II-608



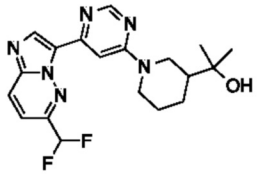
II-609



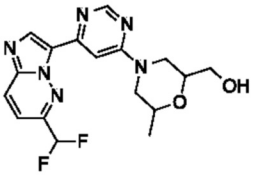
II-610



II-611



II-612



II-613

юдин стереоизомер

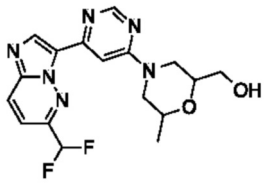
II-614

один стереоизомер

II-615

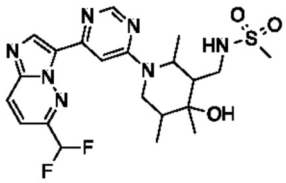
один диастереоизомер
(два энантиомера)

один диастереоизомер
(два энантиомера)



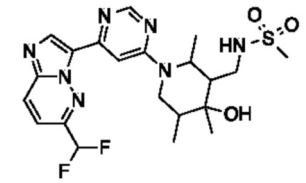
II-616

один стереоизомер



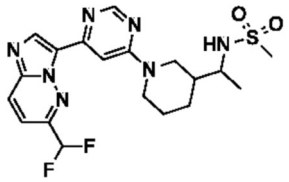
II-617

один стереоизомер



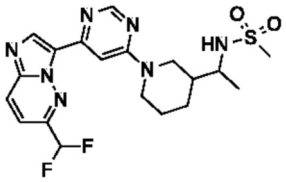
II-618

один диастереоизомер
(два энантиомера)



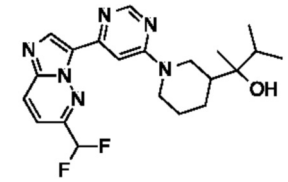
II-619

один диастереоизомер
(два энантиомера)



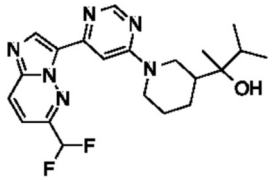
II-620

один стереоизомер



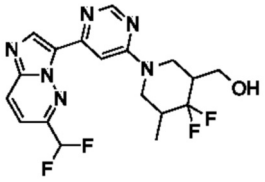
II-621

один стереоизомер



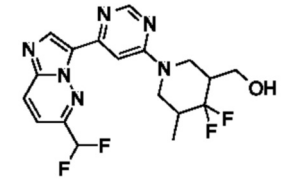
II-622

один стереоизомер



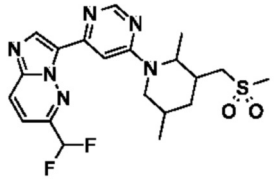
II-623

один стереоизомер



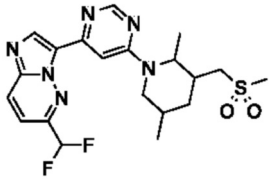
II-624

один стереоизомер

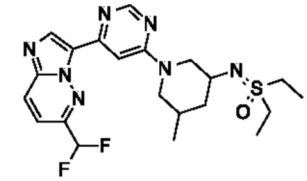


II-625

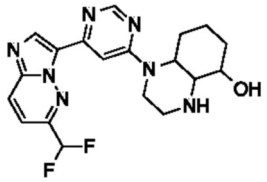
один стереоизомер



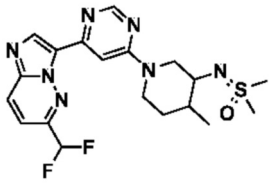
II-626



II-627

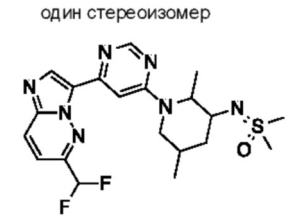


II-628

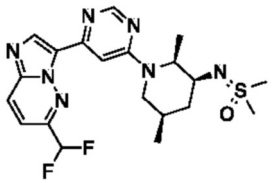


II-629

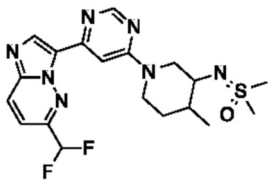
один стереоизомер



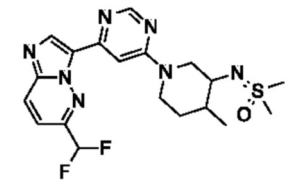
II-630



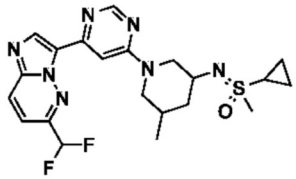
один стереоизомер



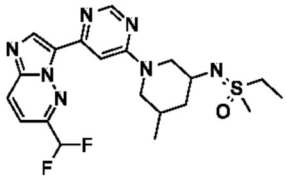
один стереоизомер



II-631

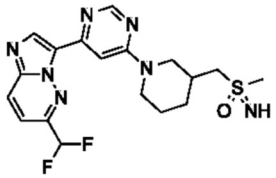


II-632



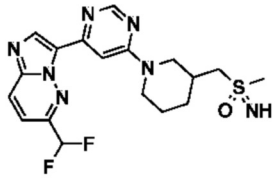
II-633

один стереоизомер



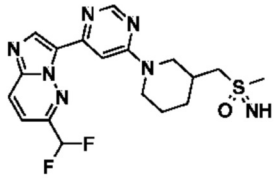
II-634

один стереоизомер



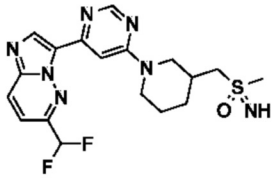
II-635

один стереоизомер



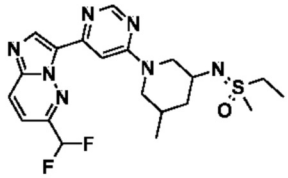
II-636

один стереоизомер



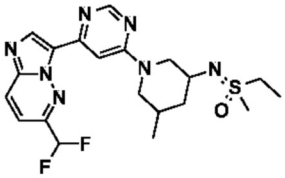
II-637

один стереоизомер



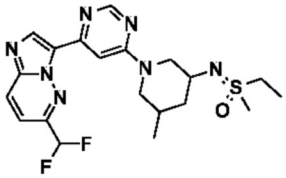
II-638

один стереоизомер



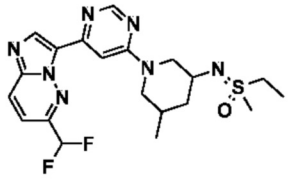
II-639

один стереоизомер



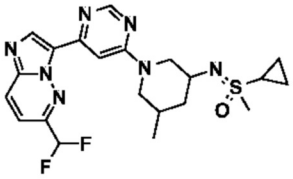
II-640

один стереоизомер



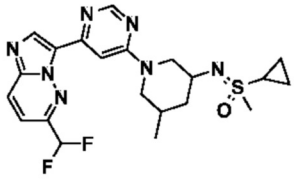
II-641

один стереоизомер



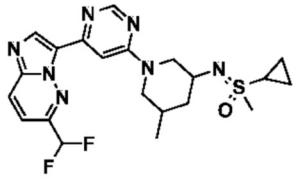
II-642

один стереоизомер



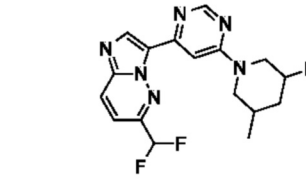
II-643

один стереоизомер



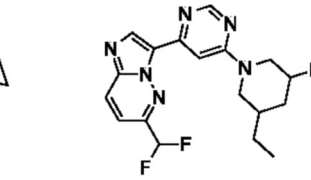
II-644

один стереоизомер



II-645

один стереоизомер



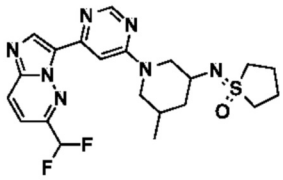
II-646

один стереоизомер

II-647

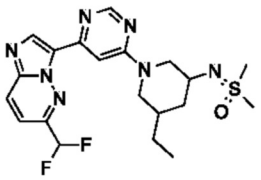
один стереоизомер

II-648



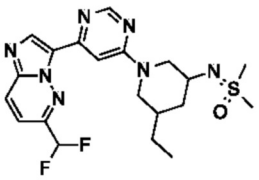
II-649

один стереоизомер



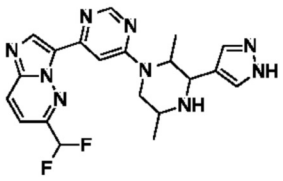
II-650

один стереоизомер



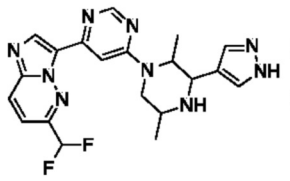
II-651

один стереоизомер

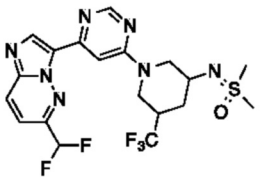


II-652

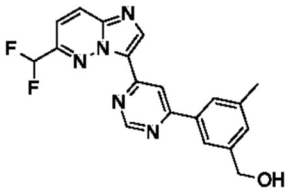
один стереоизомер



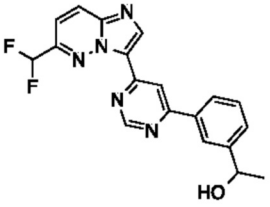
II-653



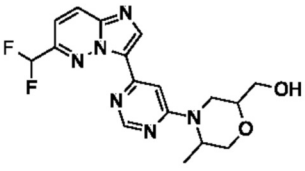
II-654



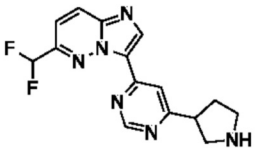
II-655



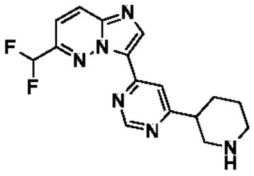
II-656



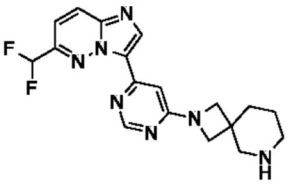
II-657



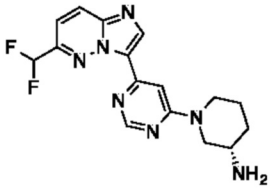
II-658



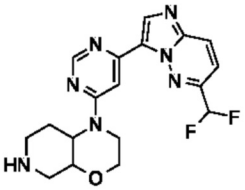
II-659



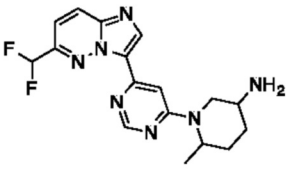
II-660



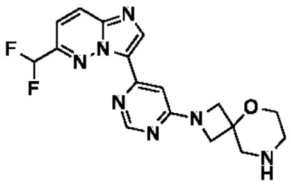
II-661



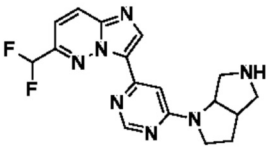
II-662



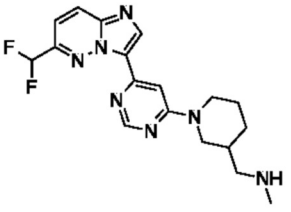
II-663



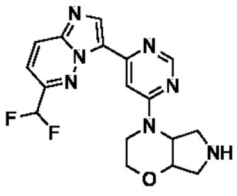
II-664



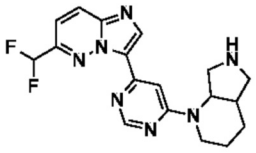
II-665



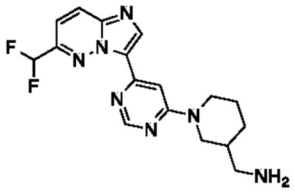
II-666



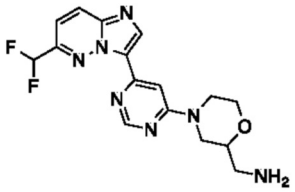
II-667



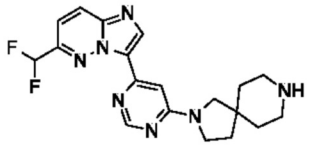
II-668



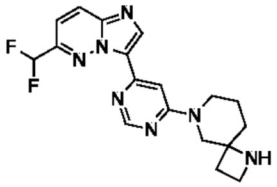
II-669



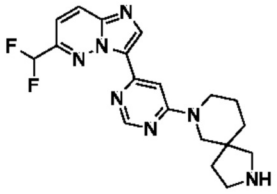
II-670



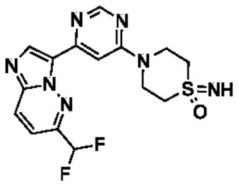
II-671



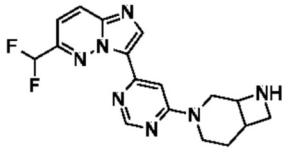
II-672



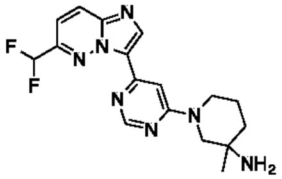
II-673



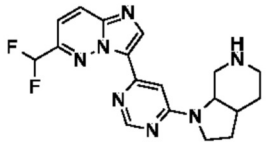
II-674



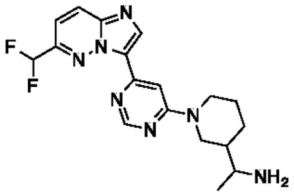
II-675



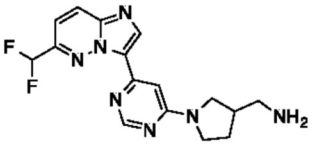
II-676



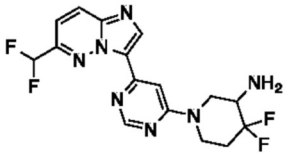
II-677



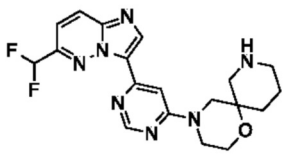
II-678



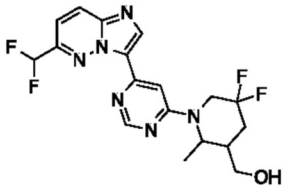
II-679



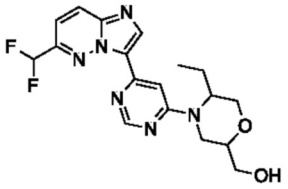
II-680



II-681



II-682

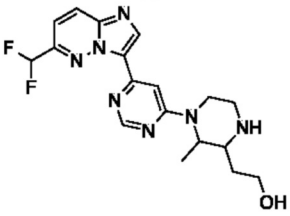


II-683

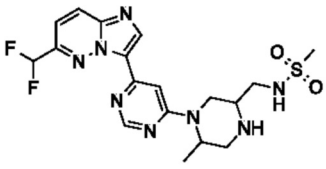
II-684

II-685

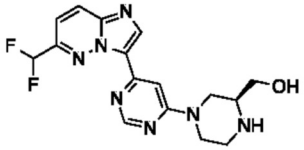
II-686



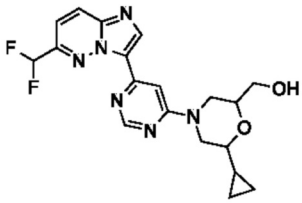
II-687



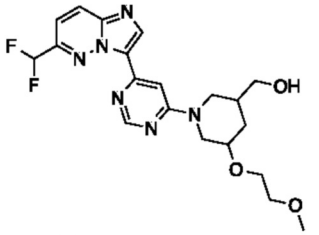
II-688

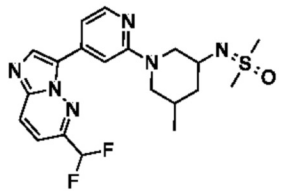


II-689

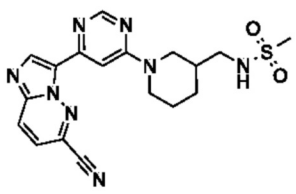


II-690

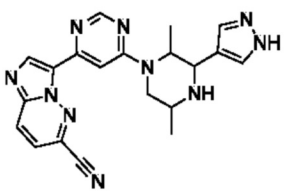




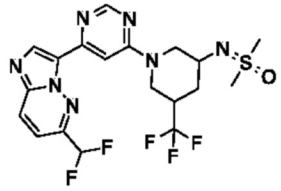
II-691



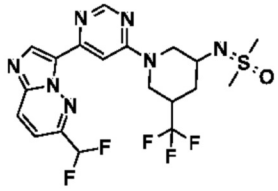
II-692



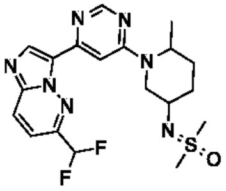
II-693



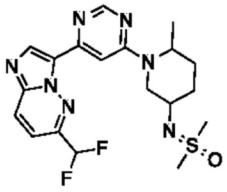
II-694



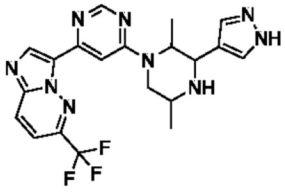
II-695



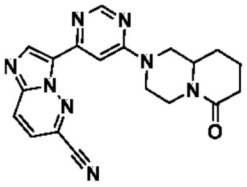
II-696



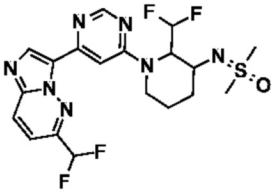
II-697



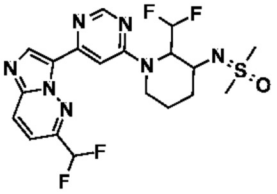
II-698



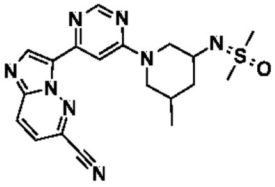
II-699



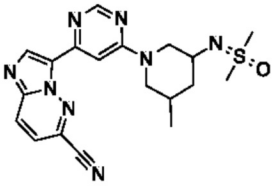
II-700



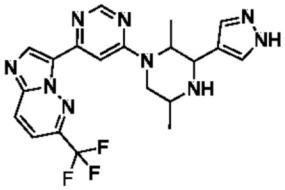
II-701



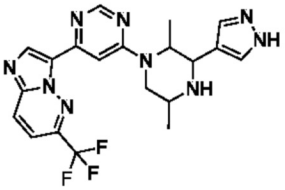
II-702



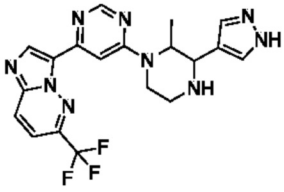
II-703



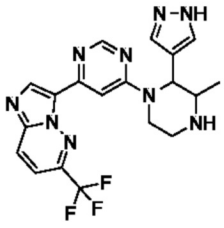
II-704



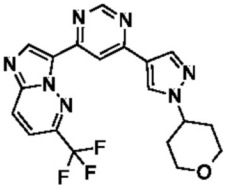
II-705



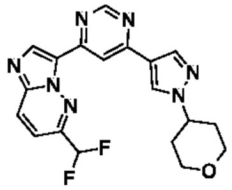
II-706



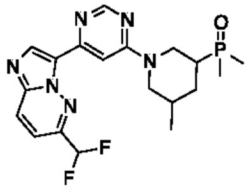
II-707



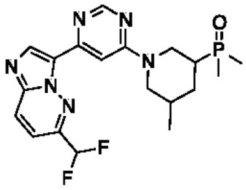
II-708



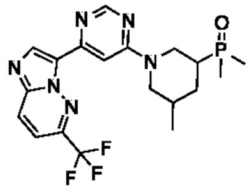
II-709



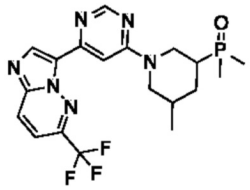
II-710



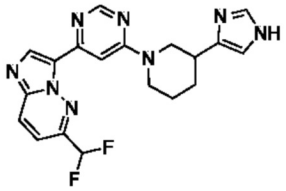
II-711



II-712

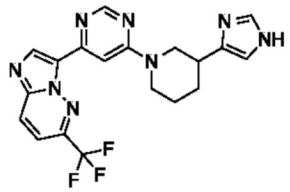


II-713

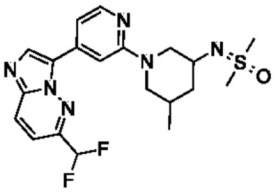


II-714

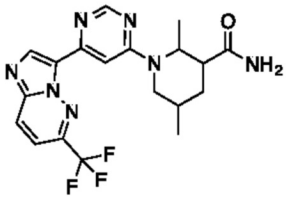
один стереоизомер



II-715

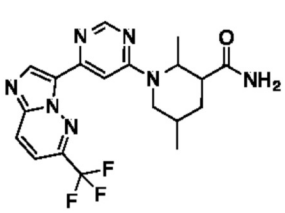


II-716

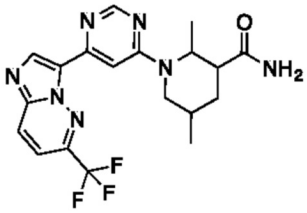


II-717

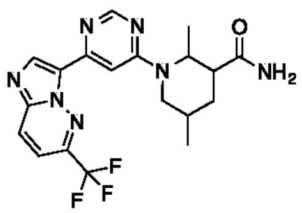
один стереоизомер



II-718

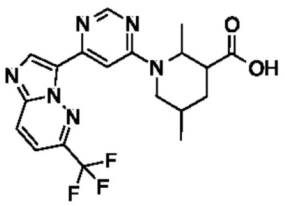


II-719



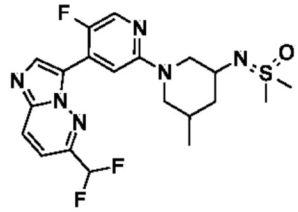
II-720

один стереоизомер



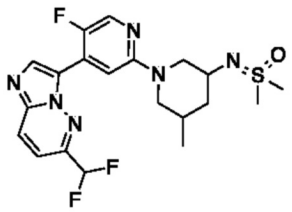
II-721

один стереоизомер



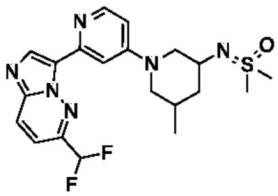
II-722

один стереоизомер



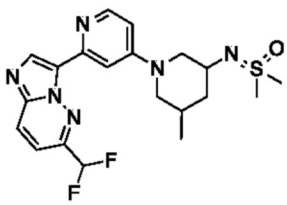
II-723

один стереоизомер

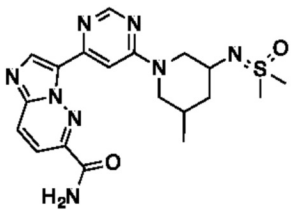


II-724

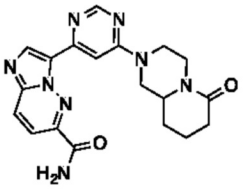
один стереоизомер



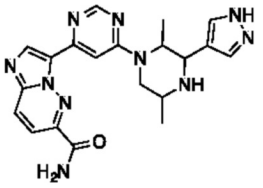
II-725



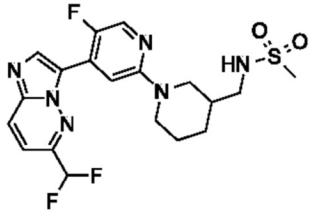
II-726



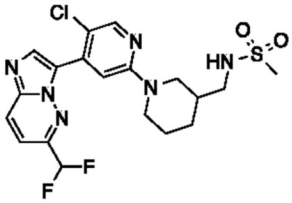
II-727



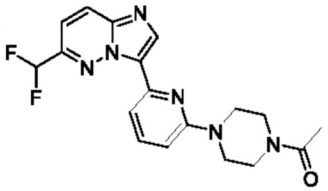
II-728



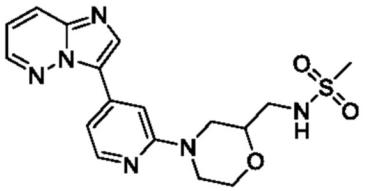
II-729



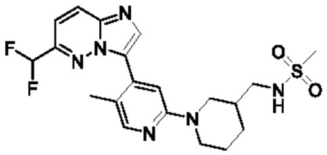
II-730



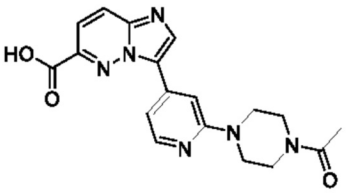
II-731



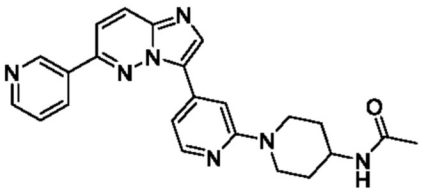
II-732



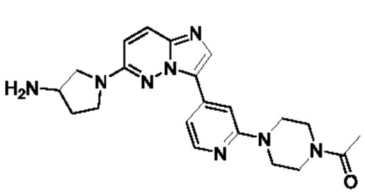
II-733



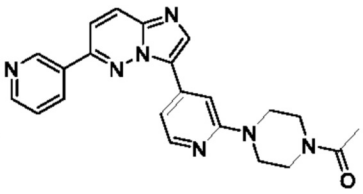
II-734



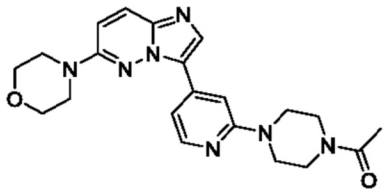
II-735



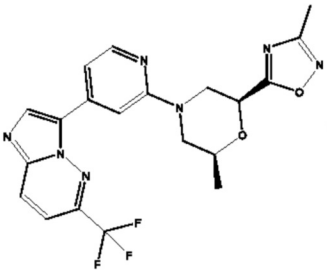
II-736

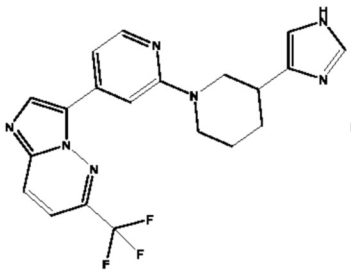


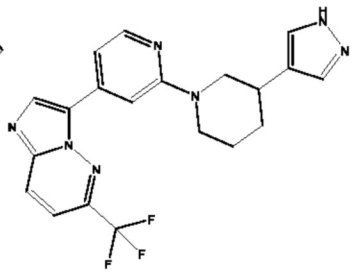
II-737



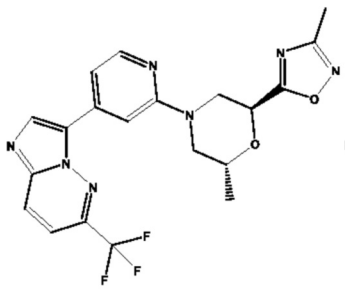
II-738



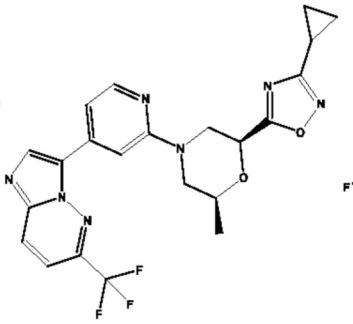




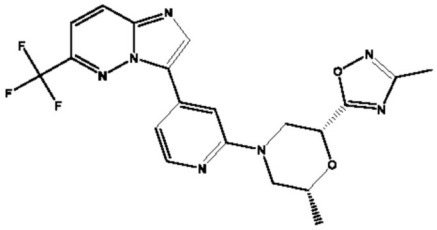
II-739



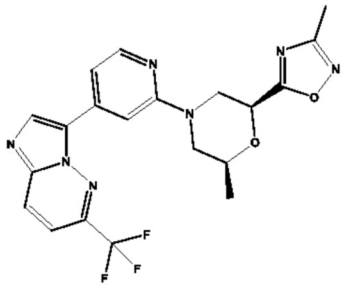
II-740



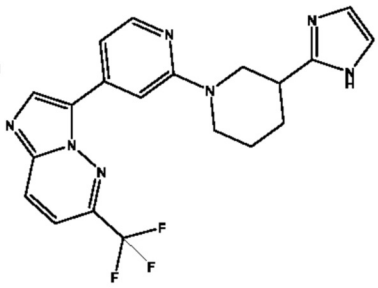
II-741



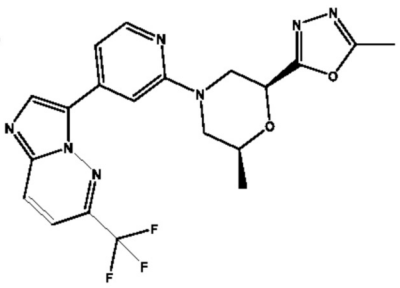
II-742



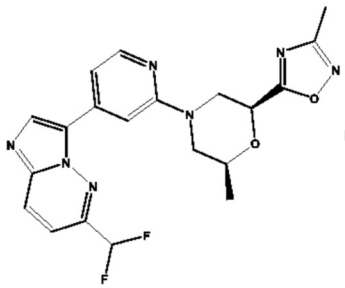
II-743



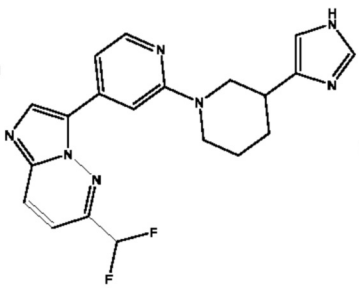
II-744



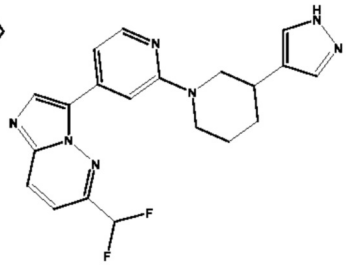
II-745



II-746

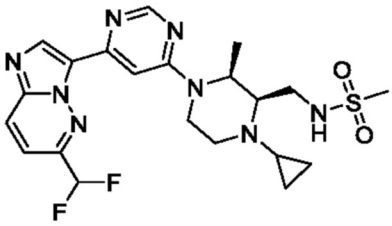


II-747

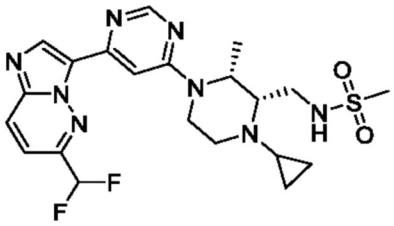


II-748

II-749

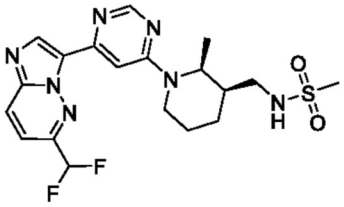


II-750

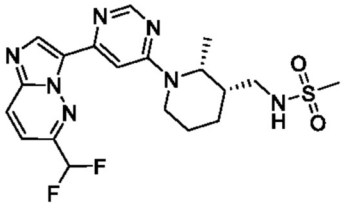


II-752

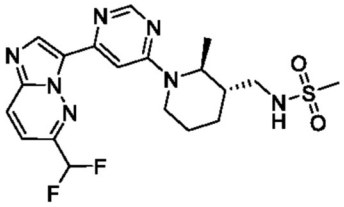
II-753



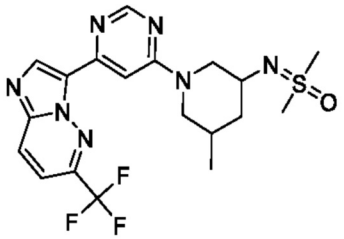
II-754



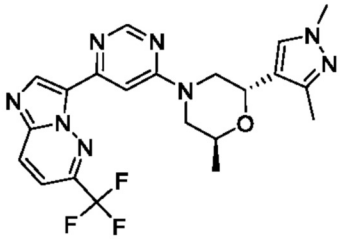
II-755



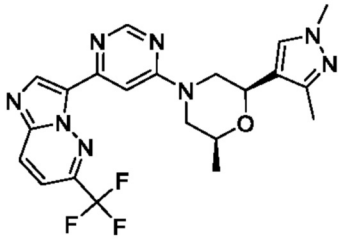
II-756



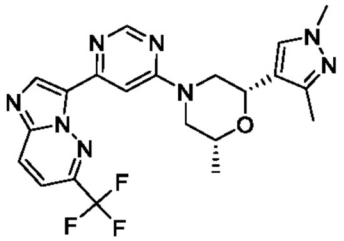
II-757



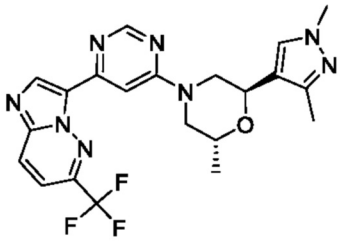
II-758



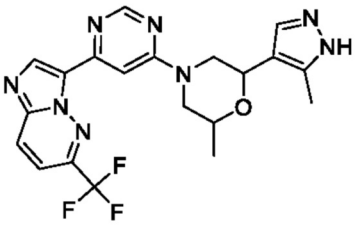
II-759



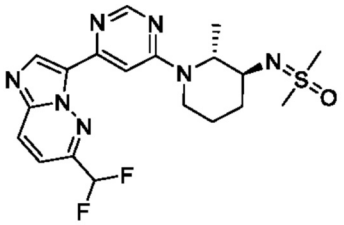
II-760



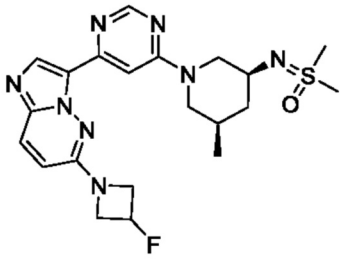
II-761



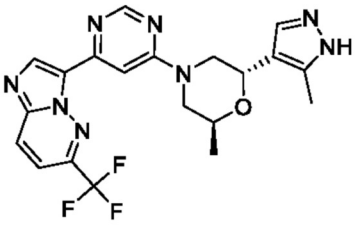
II-762



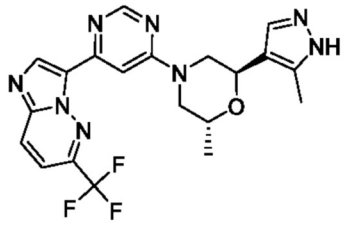
II-763



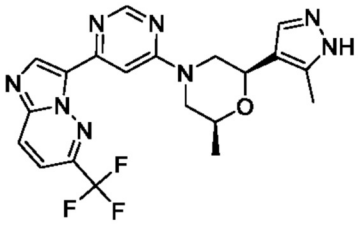
II-764



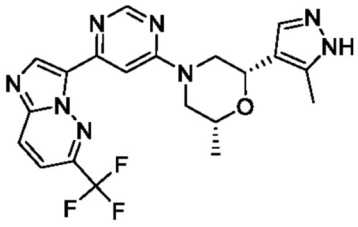
II-765



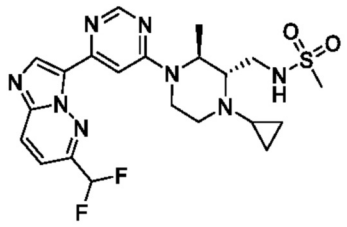
II-766



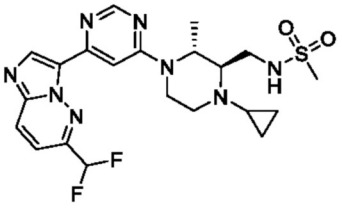
II-767



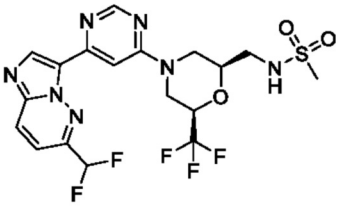
II-768



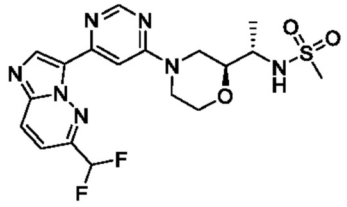
II-769



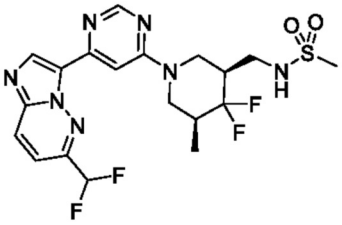
II-770



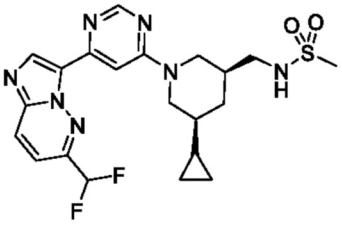
II-771



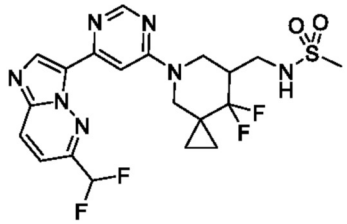
II-772



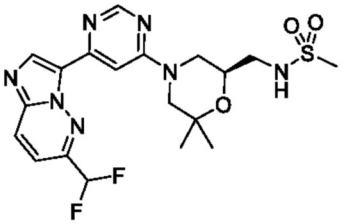
II-773



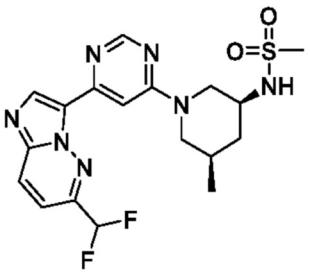
II-774



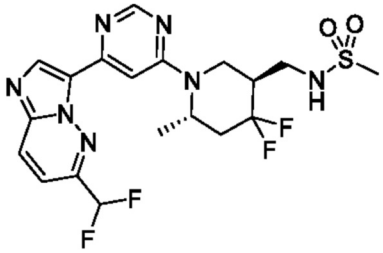
II-775



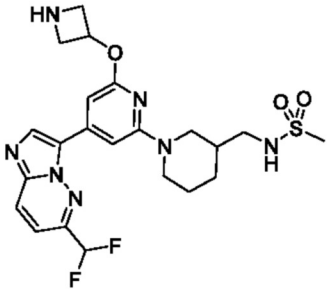
II-776



II-777

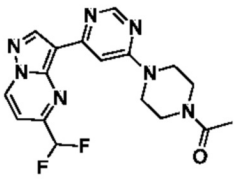


II-778

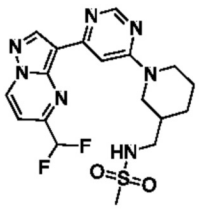


II-779

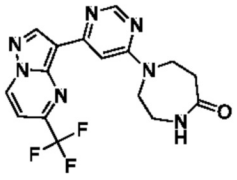
Таблица 2. Типичные соединения формулы III



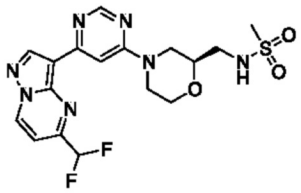
III-1



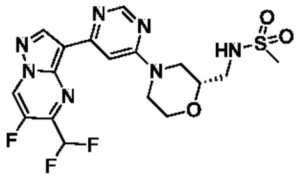
III-2



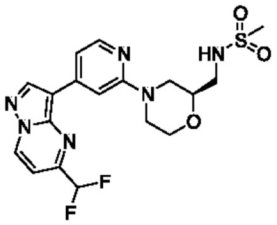
III-3



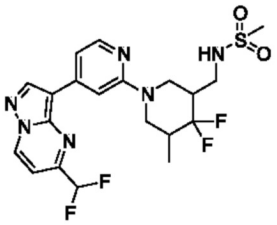
III-4



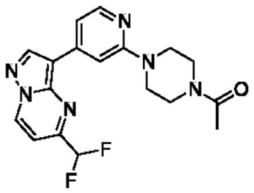
III-5



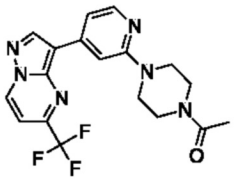
III-6



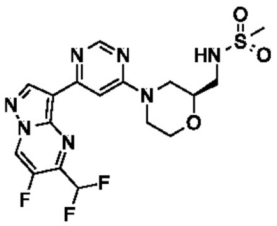
III-7



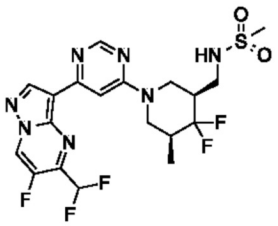
III-8



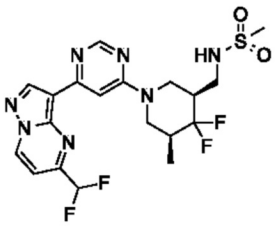
III-9



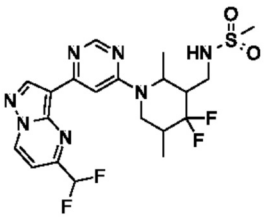
III-10



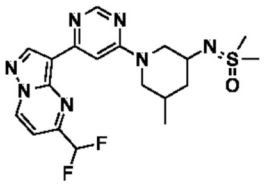
III-11



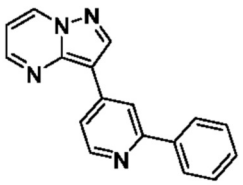
III-12



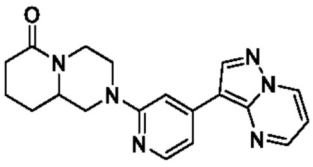
III-13



III-14

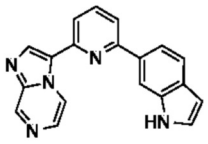


III-15

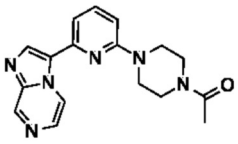


III-16

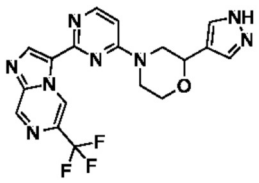
Таблица 3. Типичные соединения формулы IV

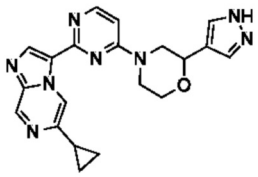


IV-1

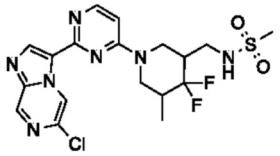


IV-2

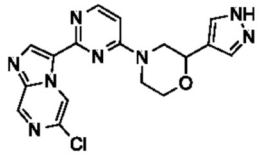




IV-3



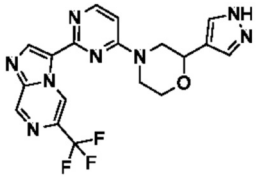
IV-4



IV-5

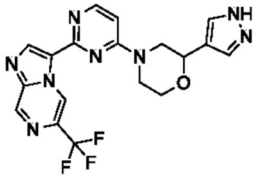
IV-6

один стереоизомер



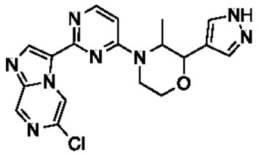
IV-7

один стереоизомер

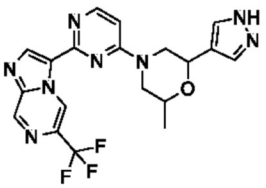


IV-8

один стереоизомер

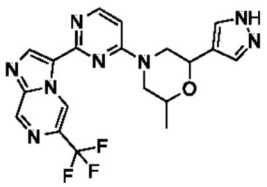


IV-9



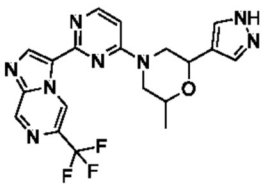
IV-10

один диастереоизомер (два энантиомера)



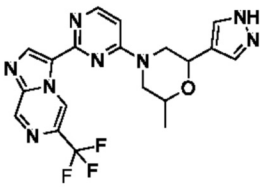
IV-11

один диастереоизомер (два энантиомера)



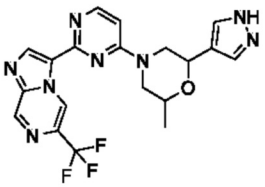
IV-12

один стереоизомер



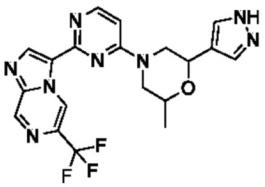
IV-13

один стереоизомер

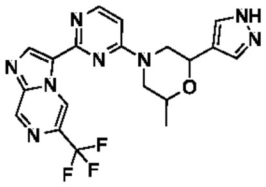


IV-14

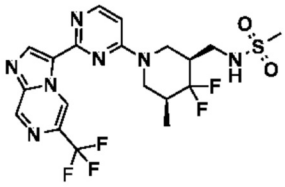
один стереоизомер



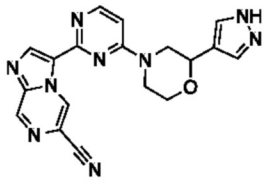
IV-15



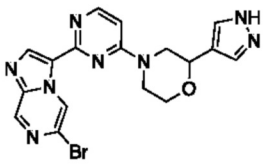
IV-16



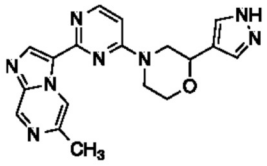
IV-17



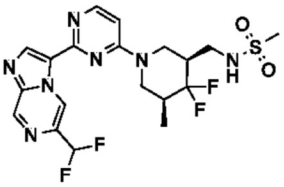
IV-18



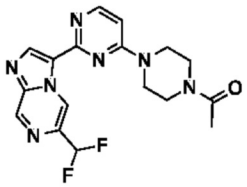
IV-19



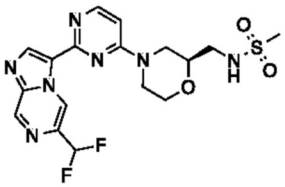
IV-20



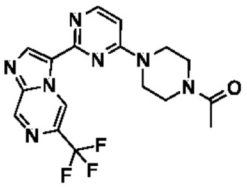
IV-21



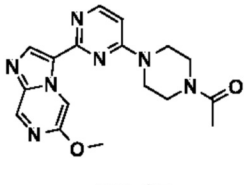
IV-22



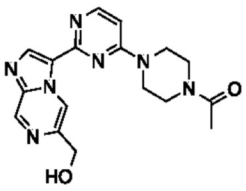
IV-23



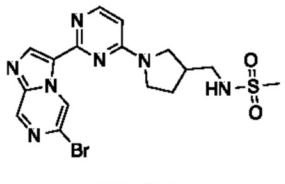
IV-24



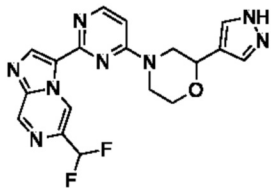
IV-25



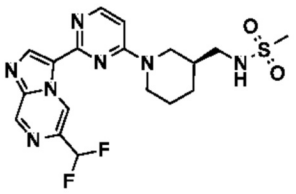
IV-26



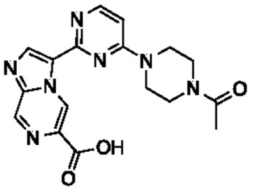
IV-27



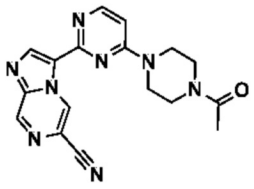
IV-28



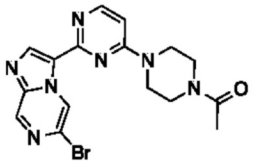
IV-29



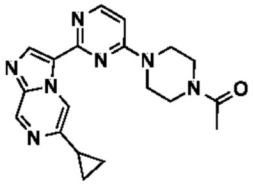
IV-30



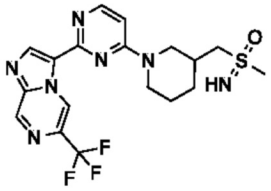
IV-31



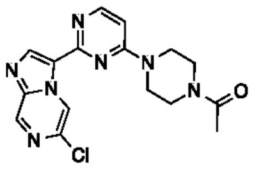
IV-32



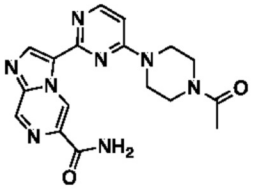
IV-33



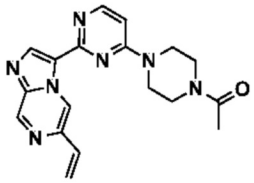
IV-34



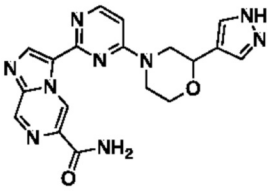
IV-35



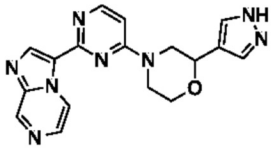
IV-36



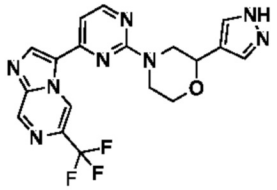
IV-37



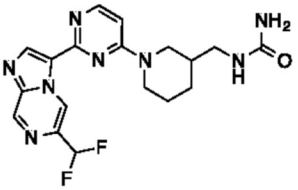
IV-38



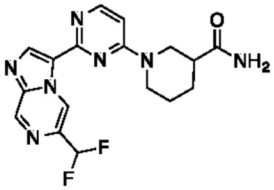
IV-39



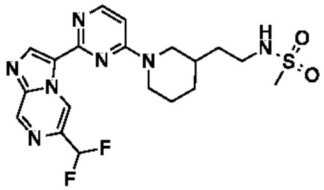
IV-40



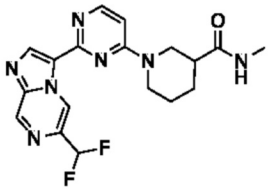
IV-41



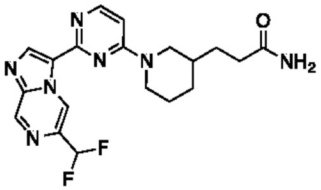
IV-42



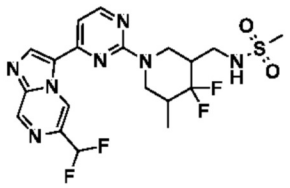
IV-43



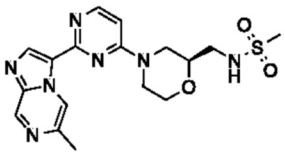
IV-44



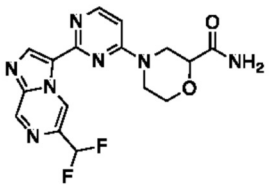
IV-45



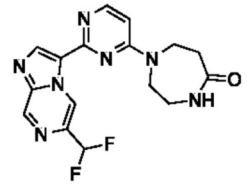
IV-46



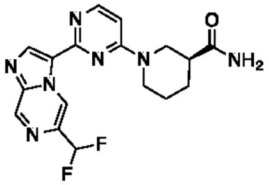
IV-47



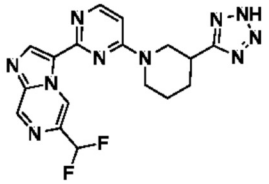
IV-48



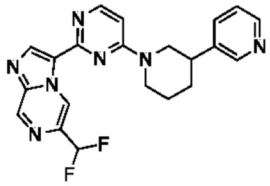
IV-49



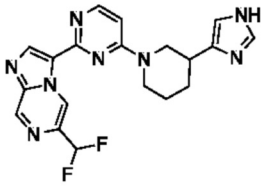
IV-50



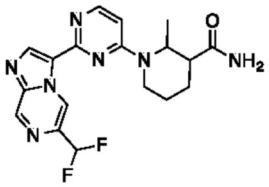
IV-51



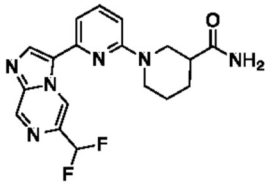
IV-52



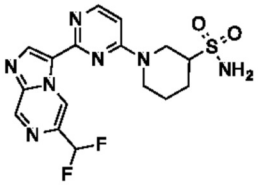
IV-53



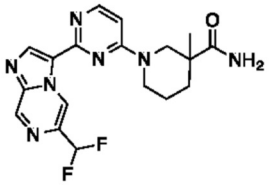
IV-54



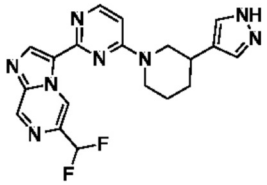
IV-55



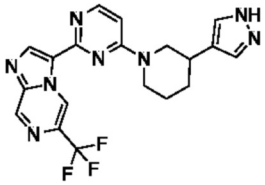
IV-56



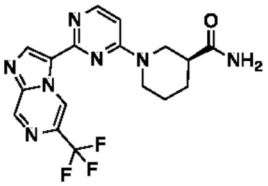
IV-57



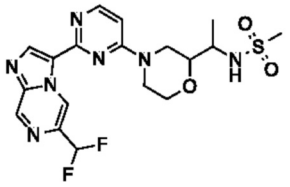
IV-58



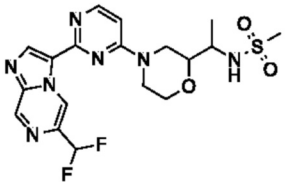
IV-59



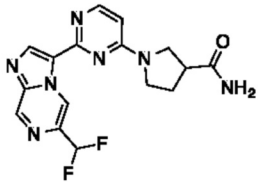
IV-60



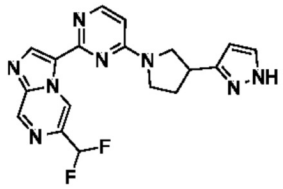
IV-61



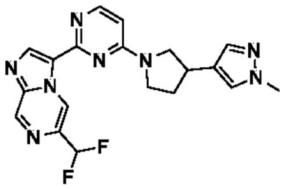
IV-62



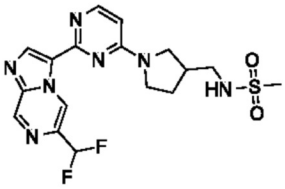
IV-63



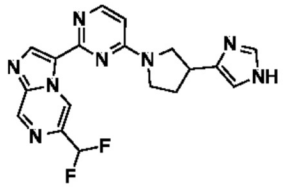
IV-64



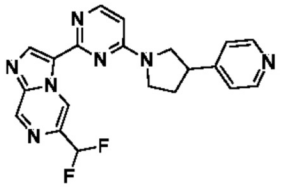
IV-65



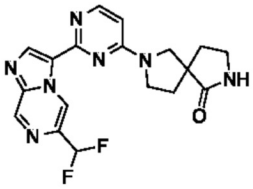
IV-66



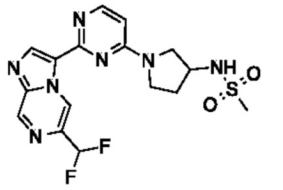
IV-67



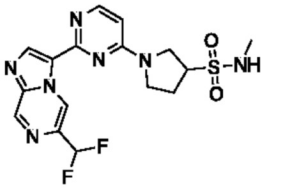
IV-68



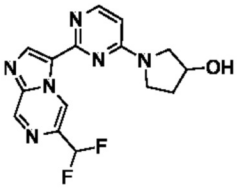
IV-69



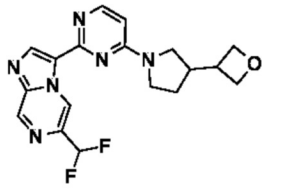
IV-70



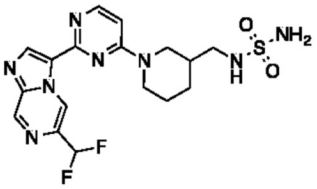
IV-71



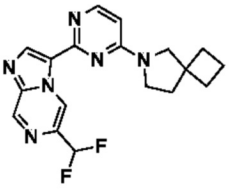
IV-72



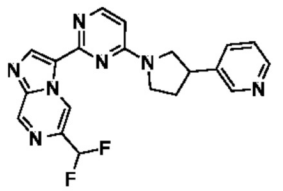
IV-73



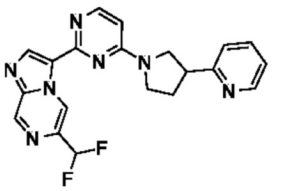
IV-74



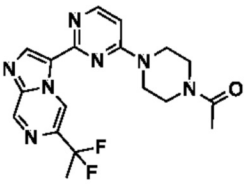
IV-75



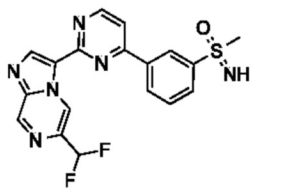
IV-76



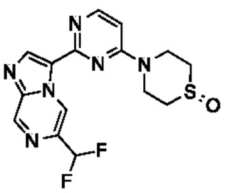
IV-77



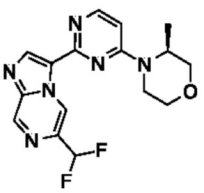
IV-78



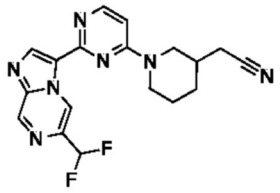
IV-79



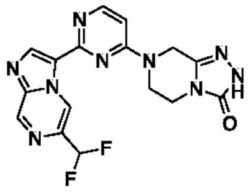
IV-80



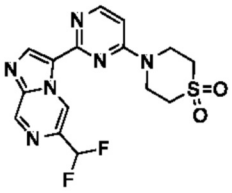
IV-81



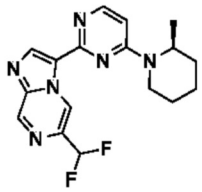
IV-82



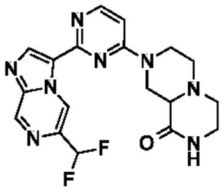
IV-83



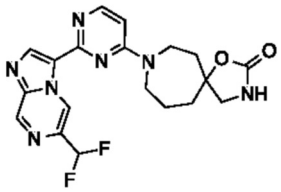
IV-84



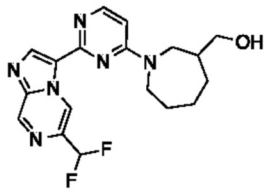
IV-85



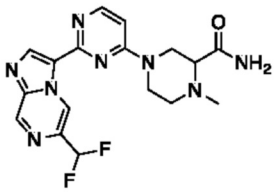
IV-86



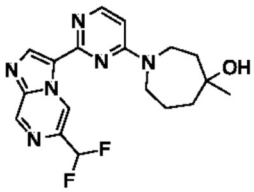
IV-87



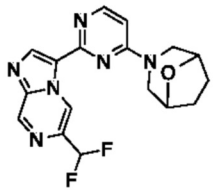
IV-88



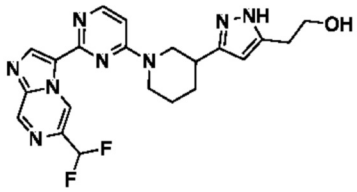
IV-89



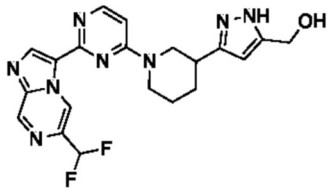
IV-90



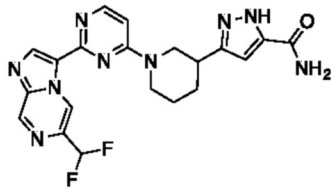
IV-91



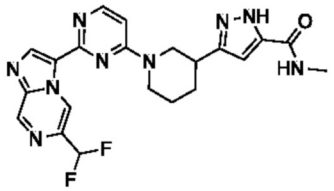
IV-92



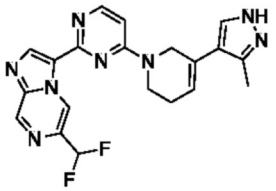
IV-93



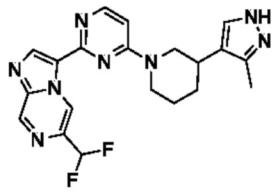
IV-94



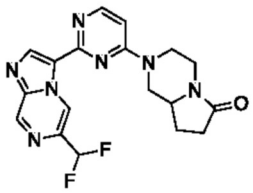
IV-95



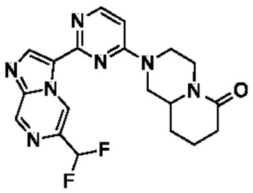
IV-96



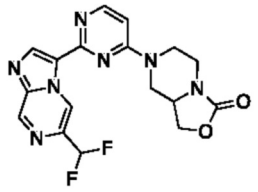
IV-97



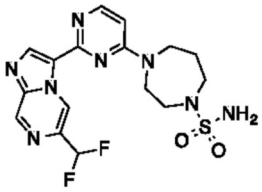
IV-98



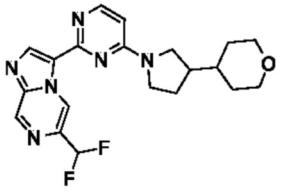
IV-99



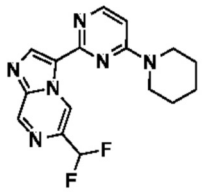
IV-100



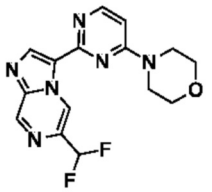
IV-101



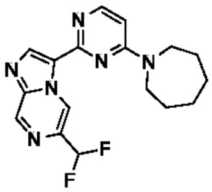
IV-102



IV-103

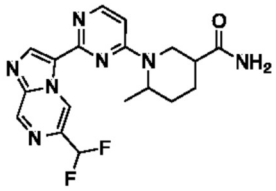


IV-104

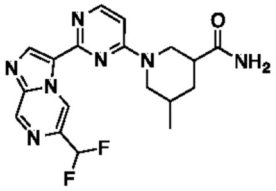


IV-105

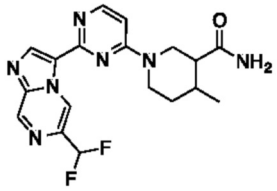
один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-106

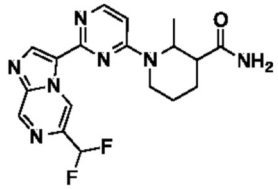


IV-107



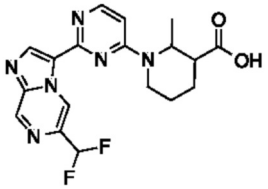
IV-108

один диастереоизомер
(два энантиомера)

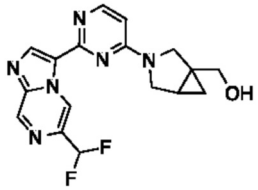


IV-109

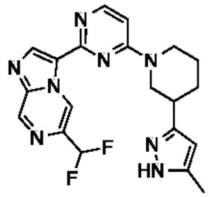
один диастереоизомер
(два энантиомера)



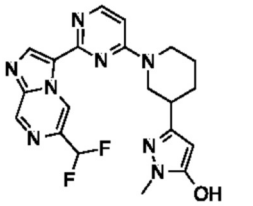
IV-110



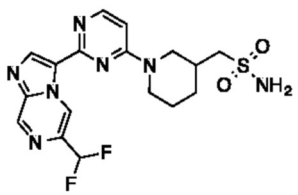
IV-111



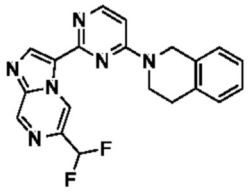
IV-112

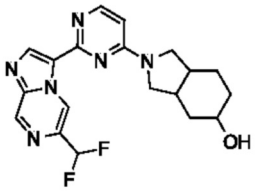


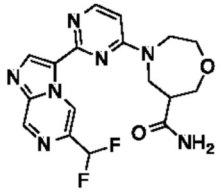
IV-113



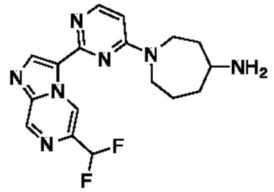
IV-114



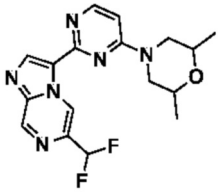




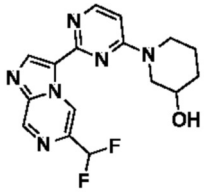
IV-115



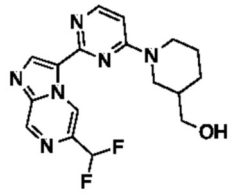
IV-116



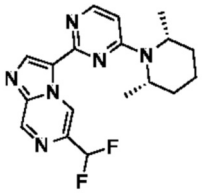
IV-117



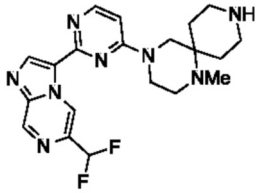
IV-118



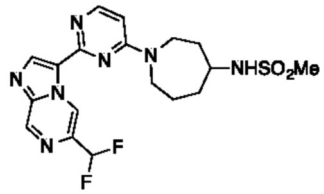
IV-119



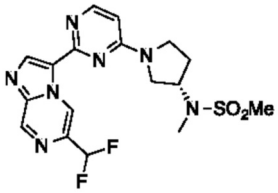
IV-120



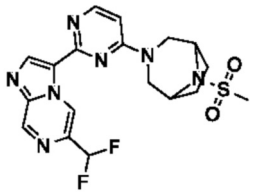
IV-121



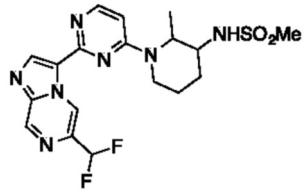
IV-122



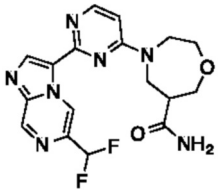
IV-123



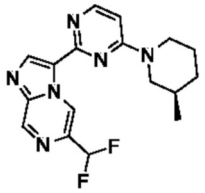
IV-124



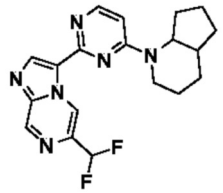
IV-125



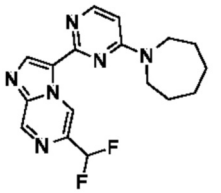
IV-126



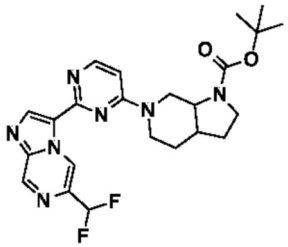
IV-127



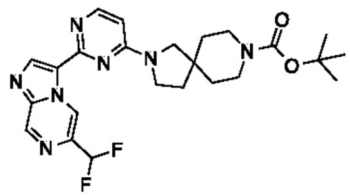
IV-128



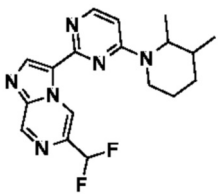
IV-129



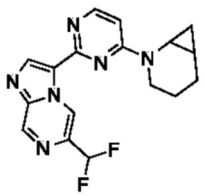
IV-130



IV-131



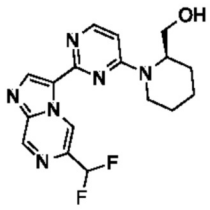
IV-132



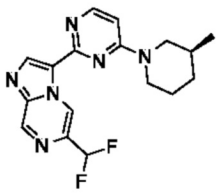
IV-133

IV-134

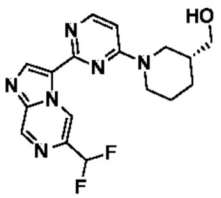
IV-135



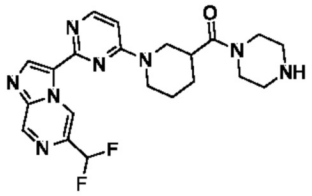
IV-136



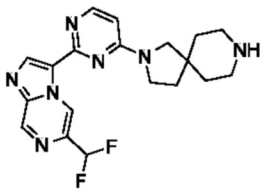
IV-137



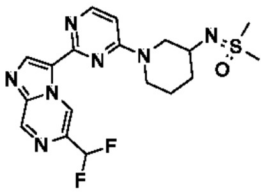
IV-138



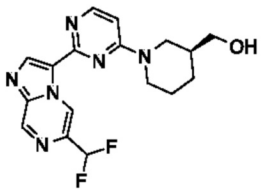
IV-139



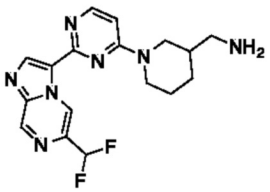
IV-140



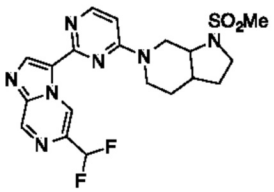
IV-141



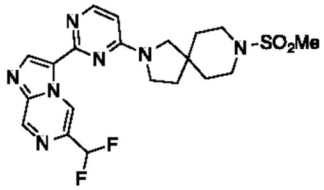
IV-142



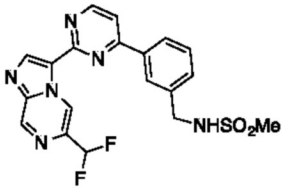
IV-143



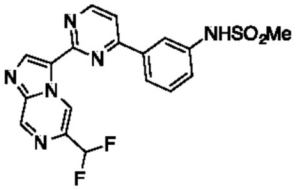
IV-144



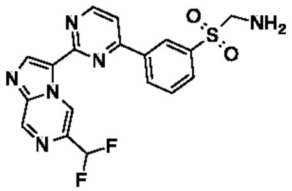
IV-145



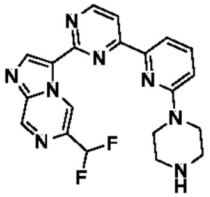
IV-146



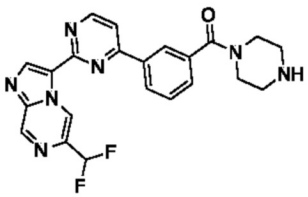
IV-147



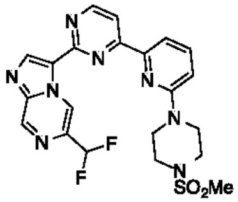
IV-148



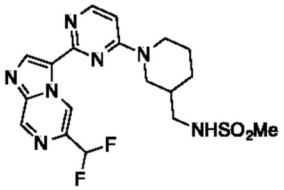
IV-149



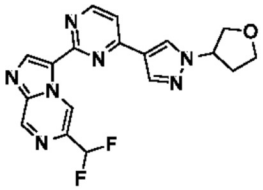
IV-150



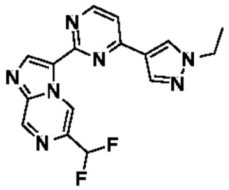
IV-151



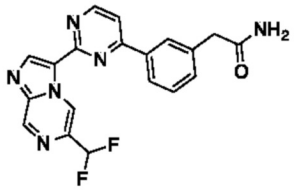
IV-152



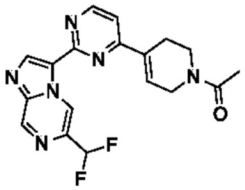
IV-153



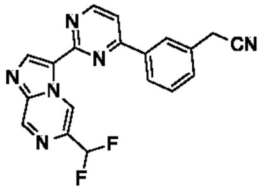
IV-154



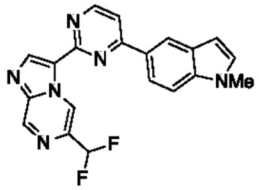
IV-155



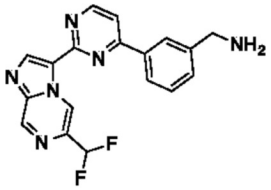
IV-156



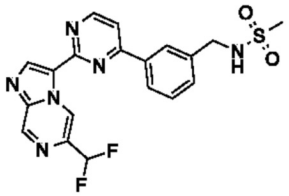
IV-157



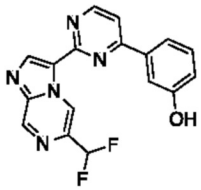
IV-158



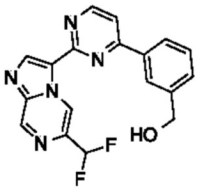
IV-159



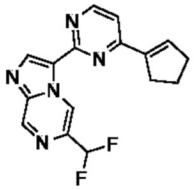
IV-160



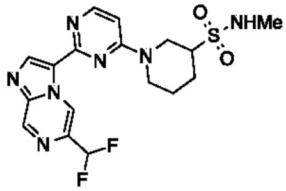
IV-161



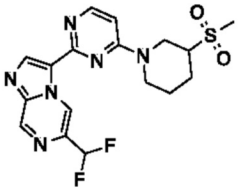
IV-162



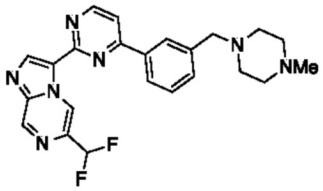
IV-163



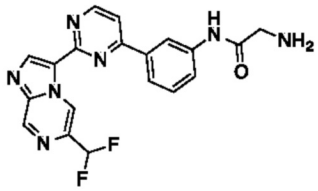
IV-164



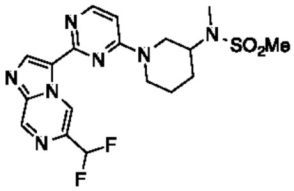
IV-165



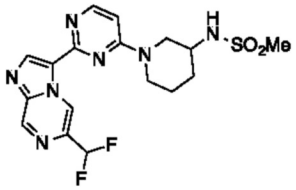
IV-166



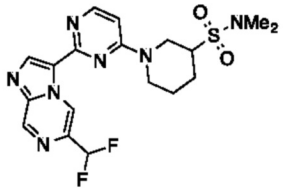
IV-167



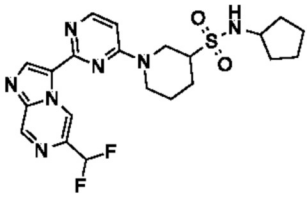
IV-168



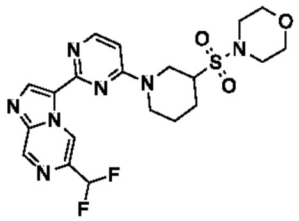
IV-169



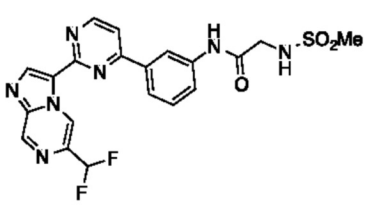
IV-170



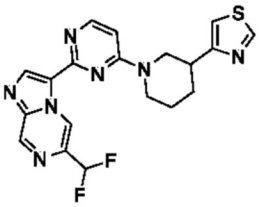
IV-171



IV-172

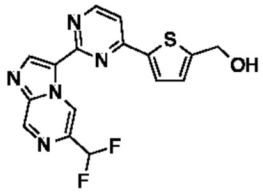


IV-173

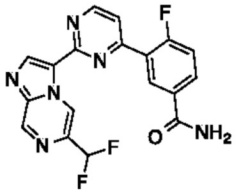


IV-174

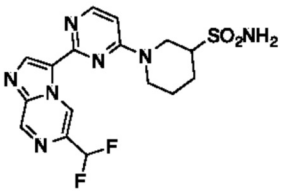
один стереоизомер



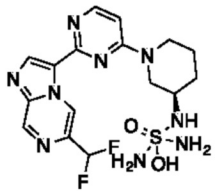
IV-175



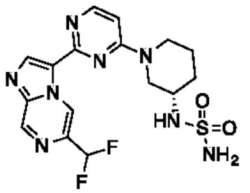
IV-176



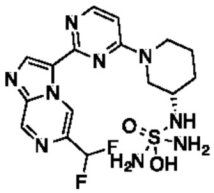
IV-177



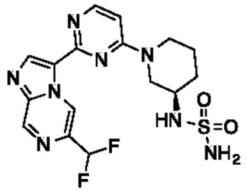
IV-178



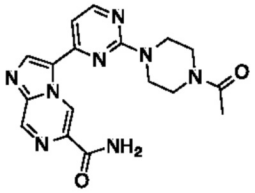
IV-179



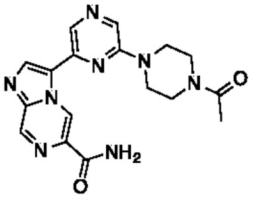
IV-180



IV-181

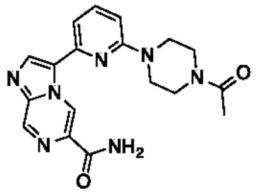


IV-182

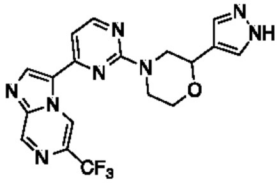


IV-183

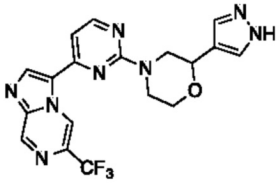
один стереоизомер



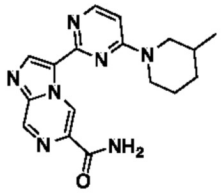
IV-184



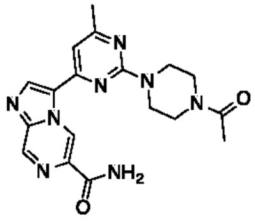
IV-185



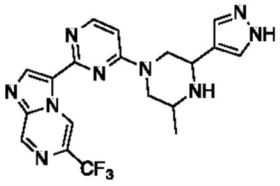
IV-186



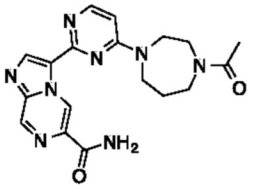
IV-187



IV-188

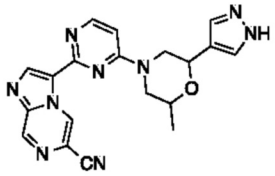


IV-189



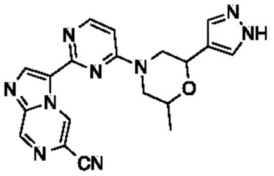
IV-190

один диастереоизомер (два энантиомера)

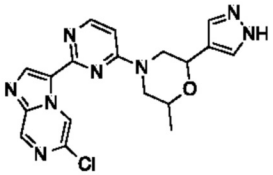


IV-191

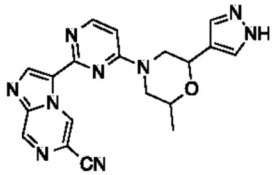
один диастереоизомер (два энантиомера)



IV-192

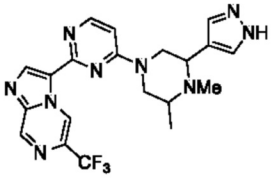


IV-193

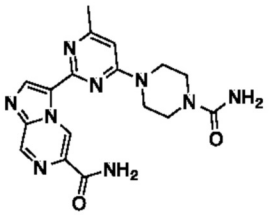


IV-194

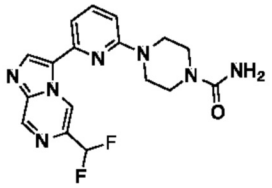
один диастереоизомер (два энантиомера)



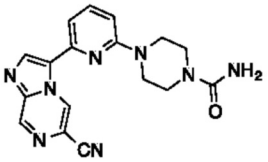
IV-195



IV-196

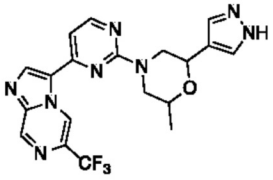


IV-197



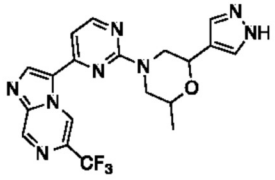
IV-198

один стереоизомер



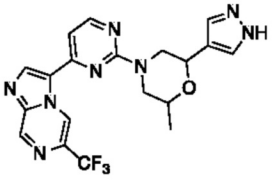
IV-199

один стереоизомер



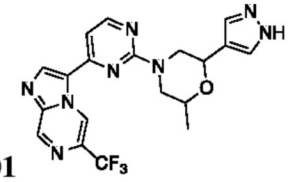
IV-200

один стереоизомер



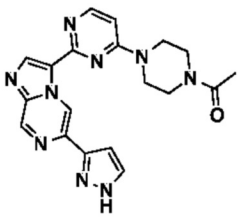
IV-

один стереоизомер

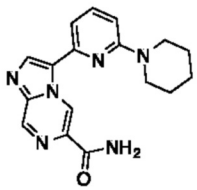


201

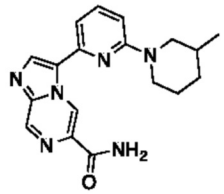
IV-202



IV-203

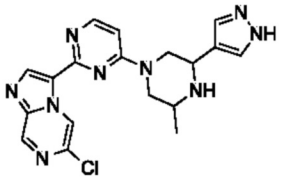


IV-204



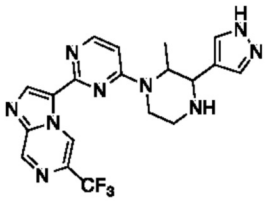
IV-205

один диастереоизомер
(два энантиомера)

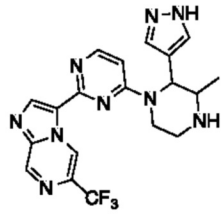


IV-206

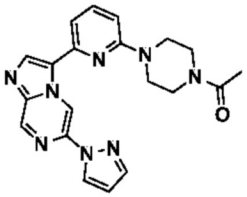
один диастереоизомер
(два энантиомера)



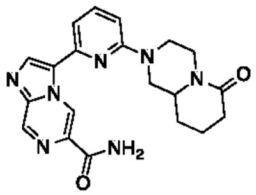
IV-207



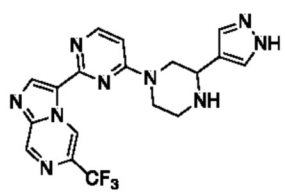
IV-208



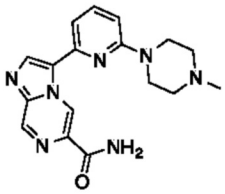
IV-209



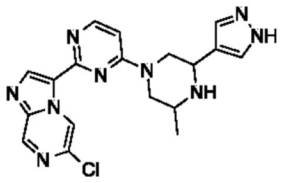
IV-210



IV-211

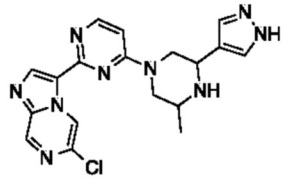


IV-212



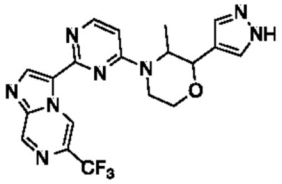
IV-213

один стереоизомер



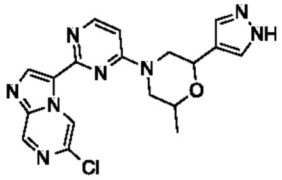
IV-214

один диастереоизомер
(два энантиомера)



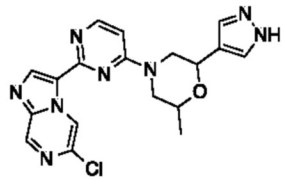
IV-215

один стереоизомер



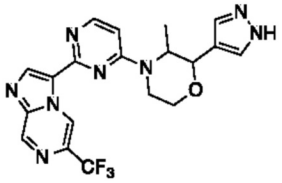
IV-216

один стереоизомер

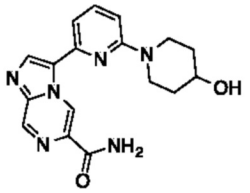


IV-217

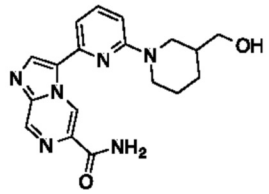
один диастереоизомер
(два энантиомера)

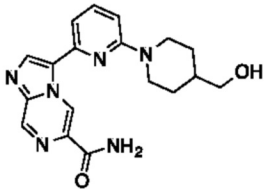


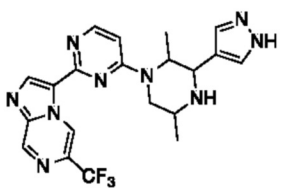
IV-218



IV-219

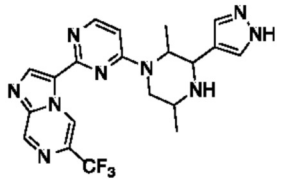






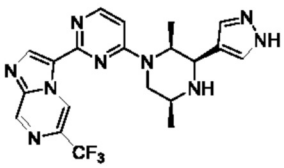
IV-220

один стереоизомер

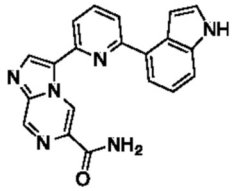


IV-221

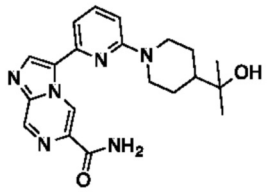
один стереоизомер



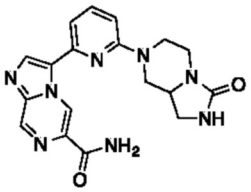
IV-222



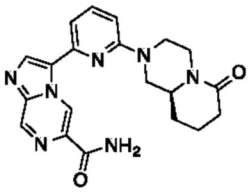
IV-223



IV-224

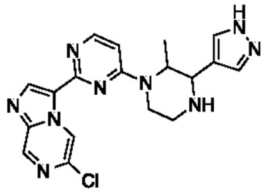


IV-225



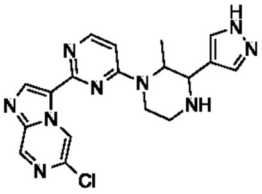
IV-226

один диастереоизомер
(два энантиомера)



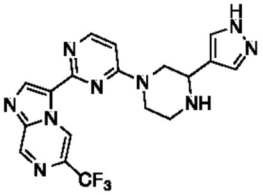
IV-227

один диастереоизомер
(два энантиомера)

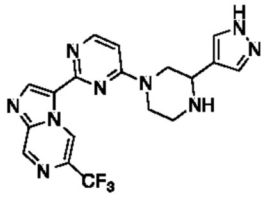


IV-228

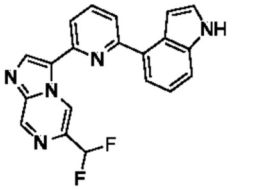
один стереоизомер



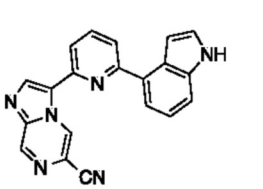
IV-229



IV-230



IV-231



IV-232

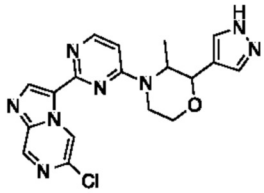
один стереоизомер

IV-233

IV-234

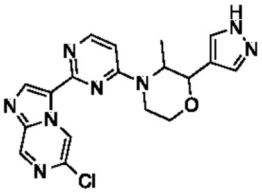
IV-235

один диастереоизомер
(два энантиомера)



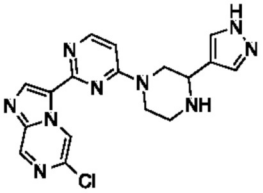
IV-236

один диастереоизомер
(два энантиомера)

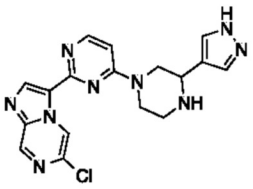


IV-237

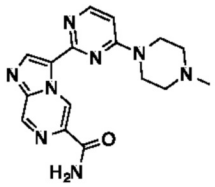
один стереоизомер



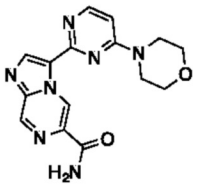
один стереоизомер



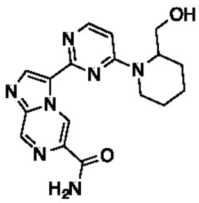
IV-238



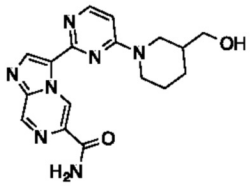
IV-239



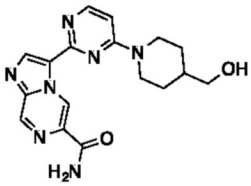
IV-240



IV-241

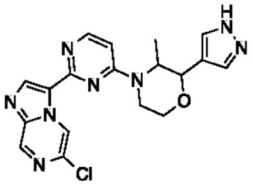


IV-242



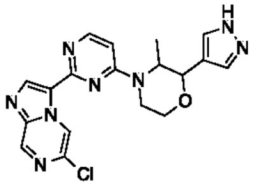
IV-243

один стереоизомер



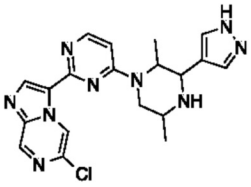
IV-244

один стереоизомер



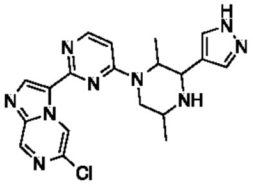
IV-245

один стереоизомер

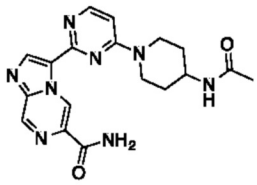


IV-246

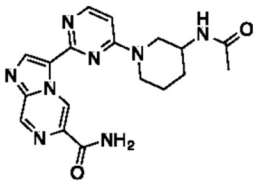
один стереоизомер



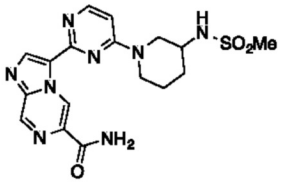
IV-247



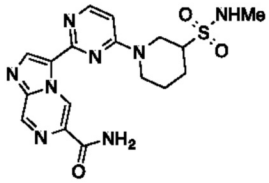
IV-248



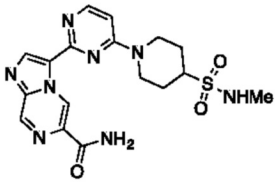
IV-249



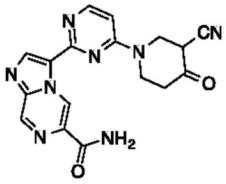
IV-250



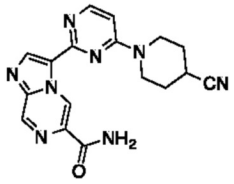
IV-251



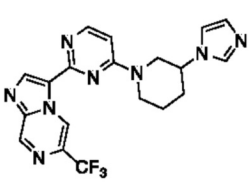
IV-252



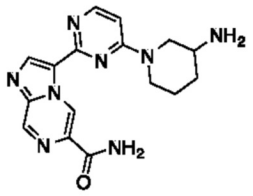
IV-253



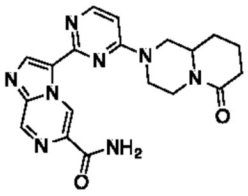
IV-254



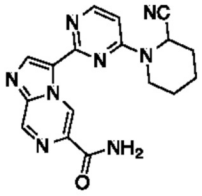
IV-255



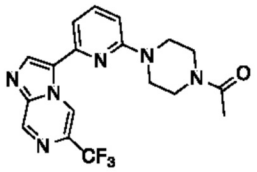
IV-256



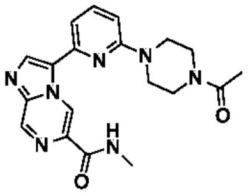
IV-257



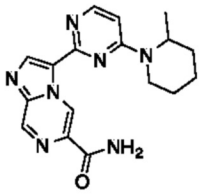
IV-258



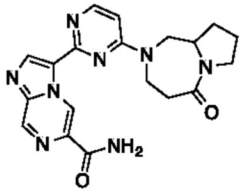
IV-259



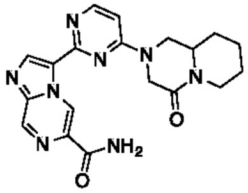
IV-260



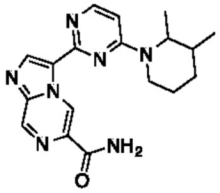
IV-261



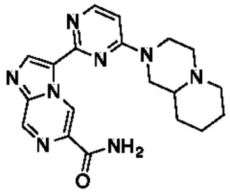
IV-262



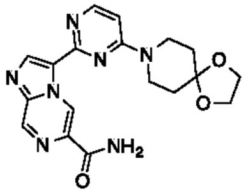
IV-263



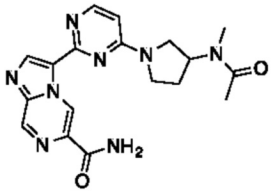
IV-264



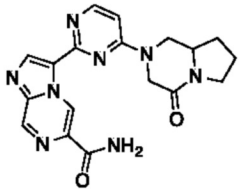
IV-265



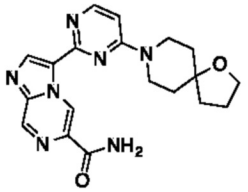
IV-266



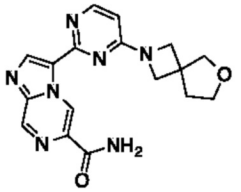
IV-267



IV-268

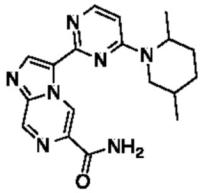


IV-269

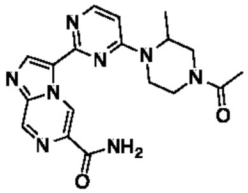


IV-270

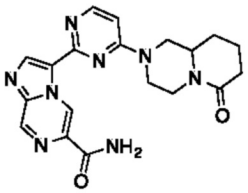
один стереоизомер



IV-271

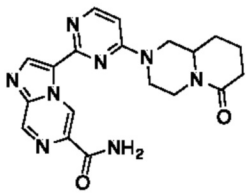


IV-272



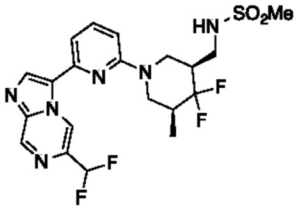
IV-273

один стереоизомер

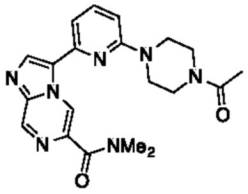


IV-274

один стереоизомер

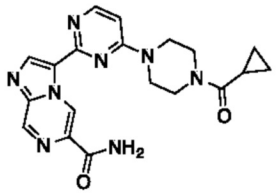


IV-275



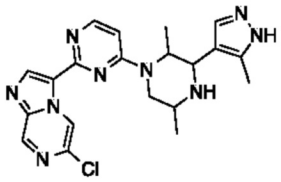
IV-276

один диастереоизомер (два энантиомера)



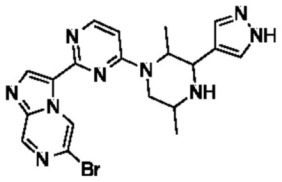
IV-277

один диастереоизомер (два энантиомера)



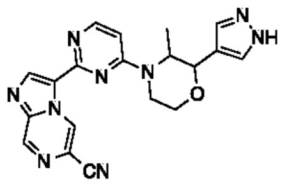
IV-278

один диастереоизомер (два энантиомера)



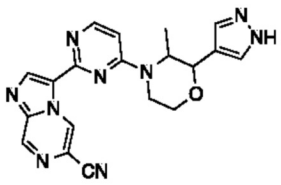
IV-279

один диастереоизомер (два энантиомера)



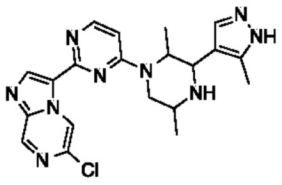
IV-280

один диастереоизомер (два энантиомера)



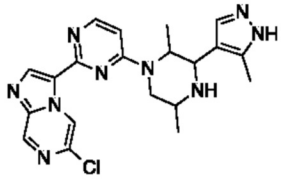
IV-281

один стереоизомер

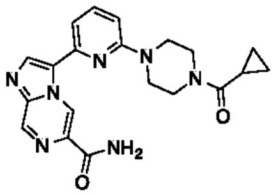


IV-282

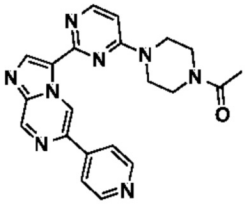
один стереоизомер



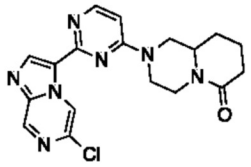
IV-283



IV-284

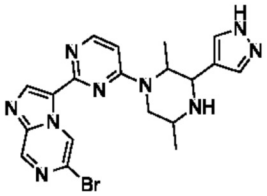


IV-285



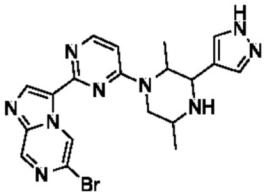
IV-286

один стереоизомер

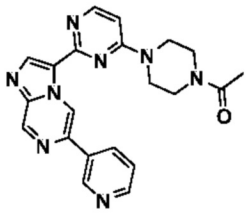


IV-287

один стереоизомер

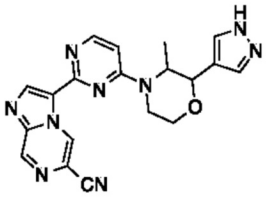


IV-288



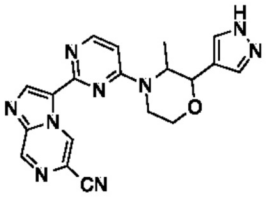
IV-289

один стереоизомер



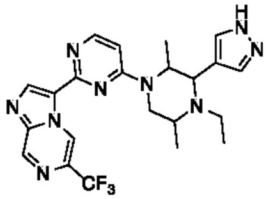
IV-290

один стереоизомер



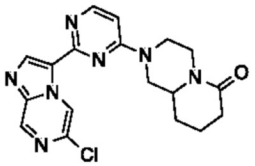
IV-291

один диастереоизомер
(два энантиомера)



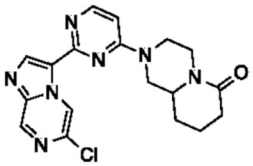
IV-292

один стереоизомер



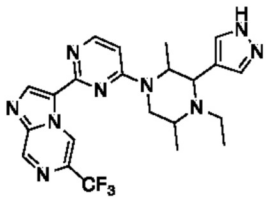
IV-293

один стереоизомер



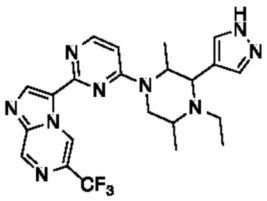
IV-294

один стереоизомер

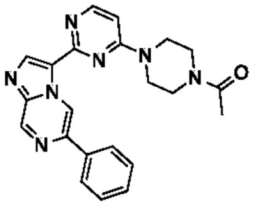


IV-295

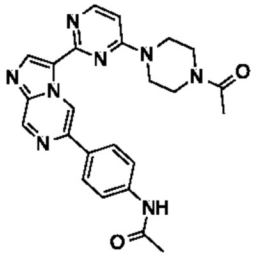
один стереоизомер



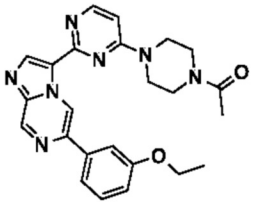
IV-296



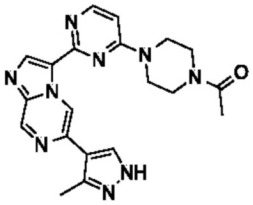
IV-297



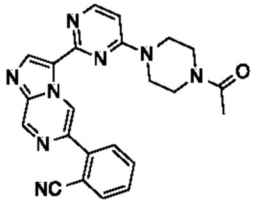
IV-298



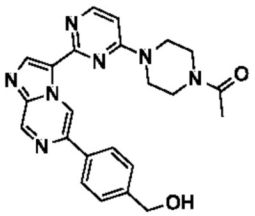
IV-299



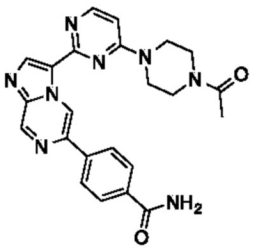
IV-300



IV-301

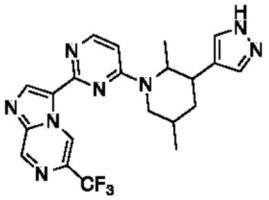


IV-302



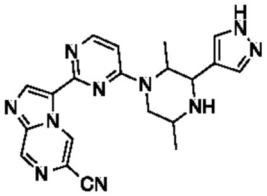
IV-303

один диастереоизомер (два энантиомера)



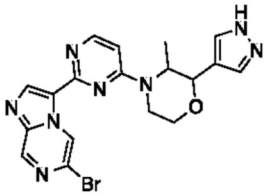
IV-304

один диастереоизомер (два энантиомера)

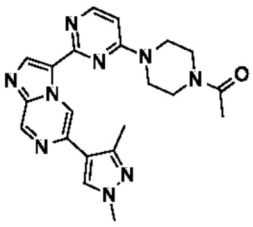


IV-305

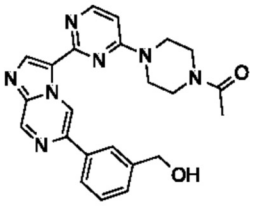
один диастереоизомер (два энантиомера)



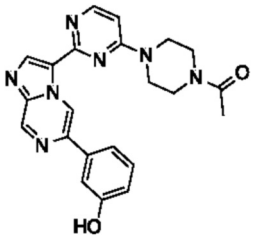
IV-306



IV-307

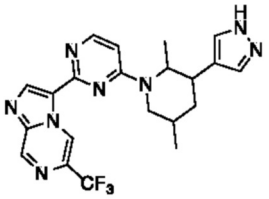


IV-308



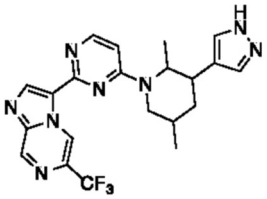
IV-309

один стереоизомер



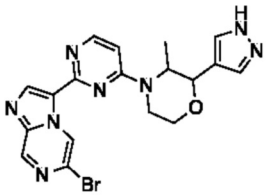
IV-310

один стереоизомер



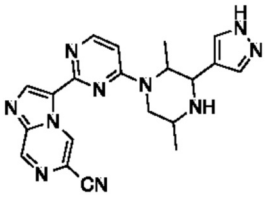
IV-311

один диастереоизомер (два энантиомера)



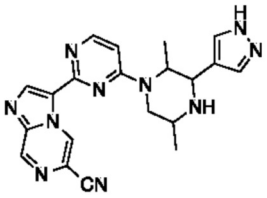
IV-312

один стереоизомер



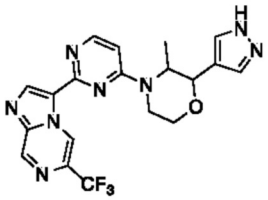
IV-313

один стереоизомер



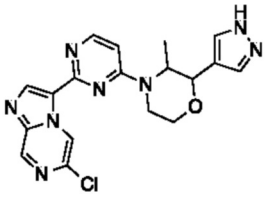
IV-314

один стереоизомер



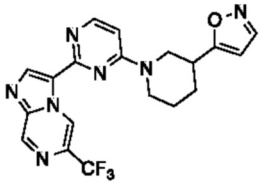
IV-315

один стереоизомер



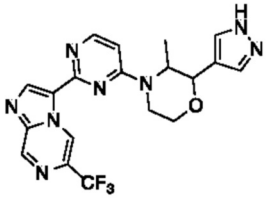
IV-316

один стереоизомер

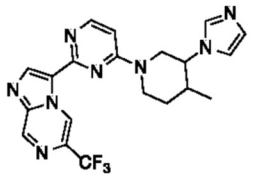


IV-317

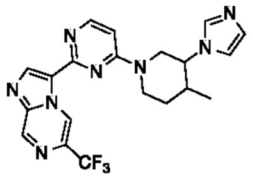
один стереоизомер



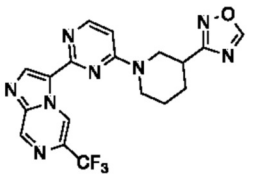
IV-318



IV-319

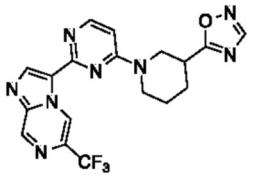


IV-320



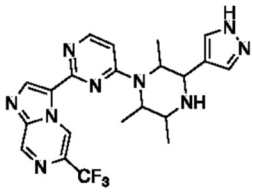
IV-321

один диастереоизомер (два энантиомера)



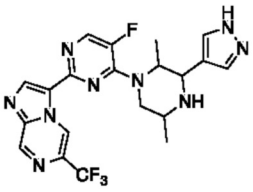
IV-322

один диастереоизомер (два энантиомера)

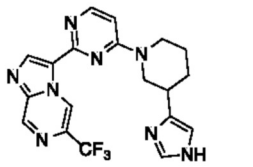


IV-323

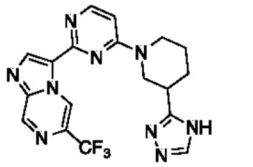
один диастереоизомер (два энантиомера)



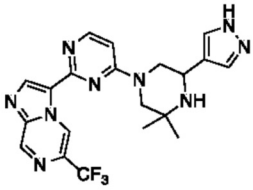
IV-324



IV-325

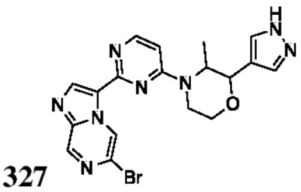


IV-326



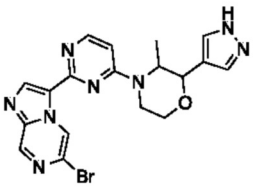
IV-

один стереоизомер



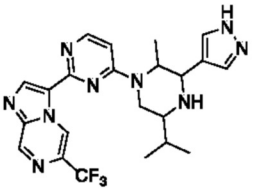
327

IV-328



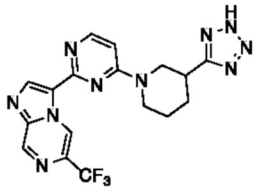
IV-329

один диастереоизомер (два энантиомера)

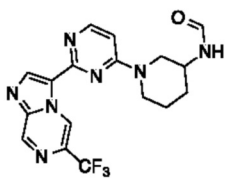


IV-330

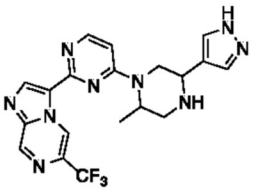
один диастереоизомер (два энантиомера)



IV-331

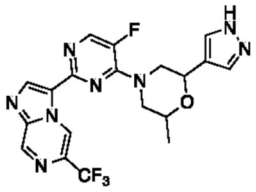


IV-332



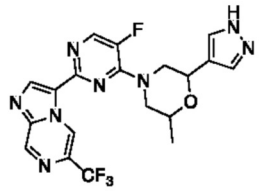
IV-333

один диастереоизомер (два энантиомера)



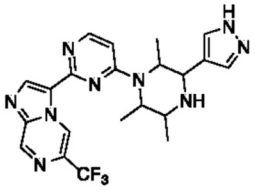
IV-334

один диастереоизомер (два энантиомера)



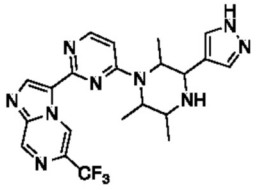
IV-335

один стереоизомер



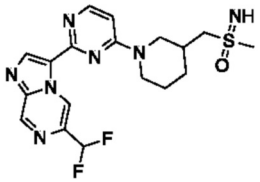
IV-336

один стереоизомер



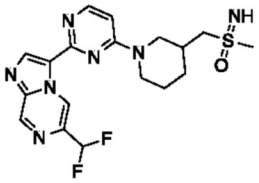
IV-337

один стереоизомер



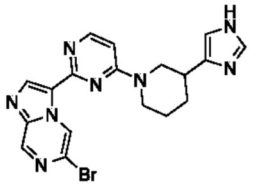
IV-338

один стереоизомер

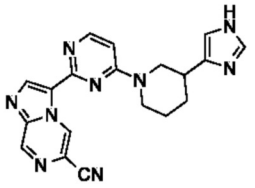


IV-339

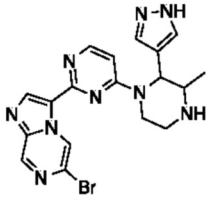
один диастереоизомер (два энантиомера)



IV-340

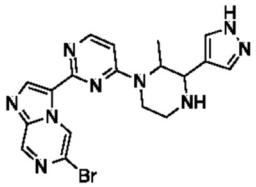


IV-341



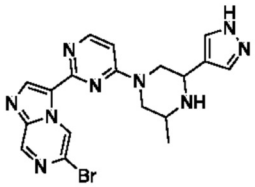
IV-342

один диастереоизомер (два энантиомера)



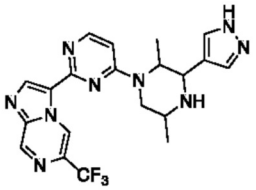
IV-343

один диастереоизомер (два энантиомера)

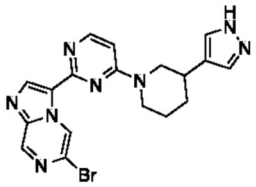


IV-344

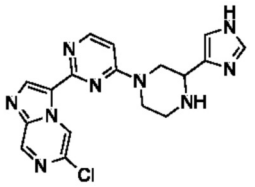
один диастереоизомер (два энантиомера)



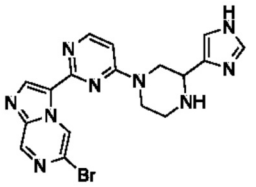
IV-345



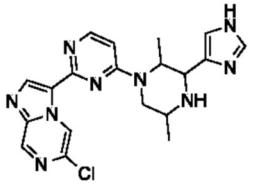
IV-346



IV-347

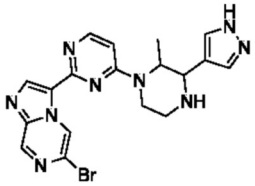


IV-348



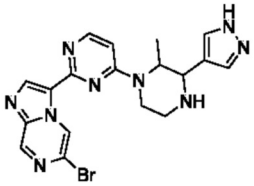
IV-349

один стереоизомер

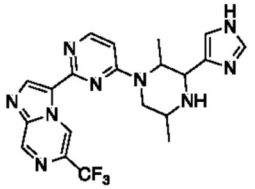


IV-350

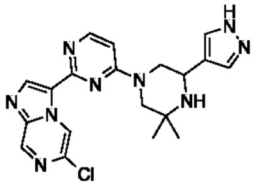
один стереоизомер



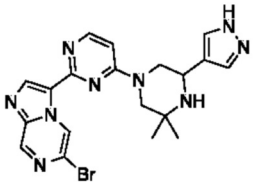
IV-351



IV-352

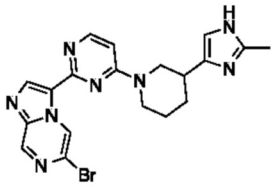


IV-353

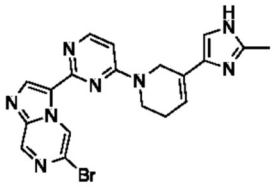


IV-354

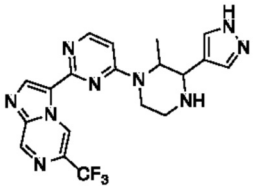
один стереоизомер



IV-355

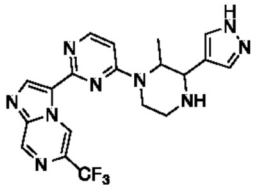


IV-356

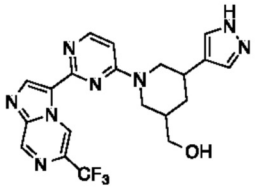


IV-357

один стереоизомер

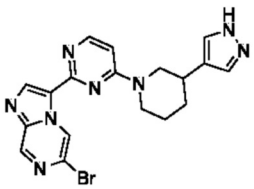


IV-358



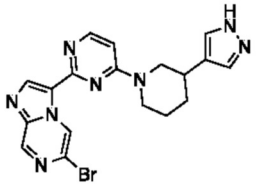
IV-359

один стереоизомер



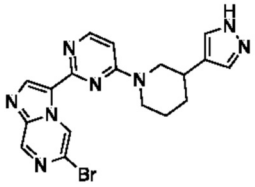
IV-360

один стереоизомер



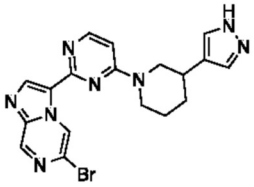
IV-361

один стереоизомер



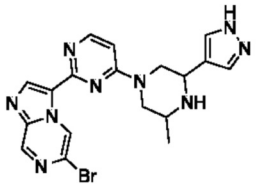
IV-362

один стереоизомер



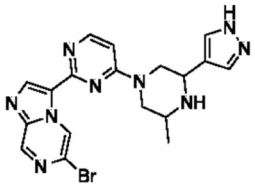
IV-363

один стереоизомер



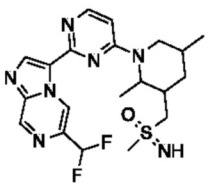
IV-364

один стереоизомер



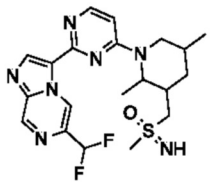
IV-365

один стереоизомер



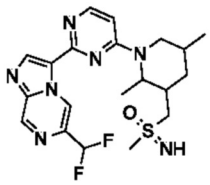
IV-366

один стереоизомер



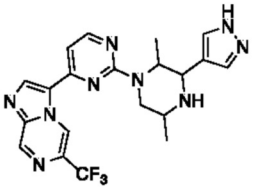
IV-367

один стереоизомер



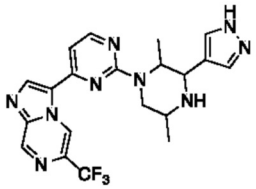
IV-368

один стереоизомер

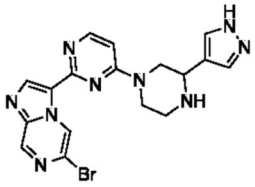


IV-369

один стереоизомер

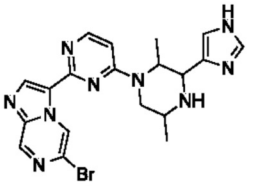


IV-370



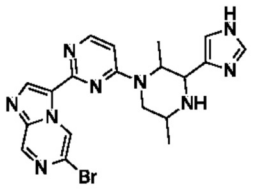
IV-371

один диастереоизомер
(два энантиомера)



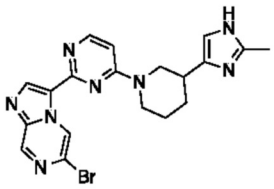
IV-372

один диастереоизомер
(два энантиомера)



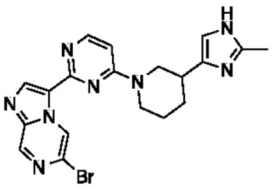
IV-373

один стереоизомер



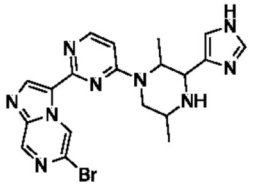
IV-374

один стереоизомер



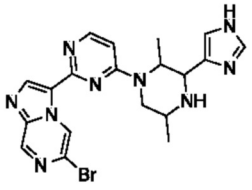
IV-375

один стереоизомер

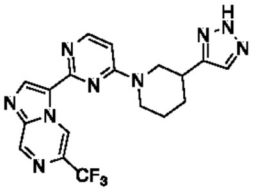


IV-376

один стереоизомер

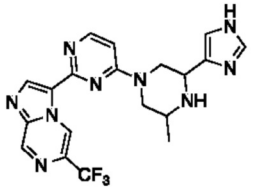


IV-377



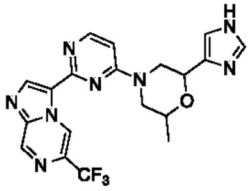
IV-378

один диастереоизомер (два энантиомера)



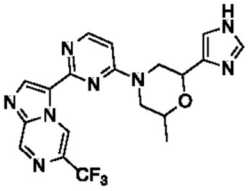
IV-379

один диастереоизомер (два энантиомера)

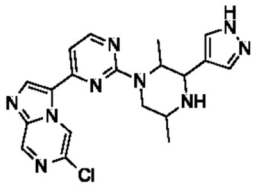


IV-380

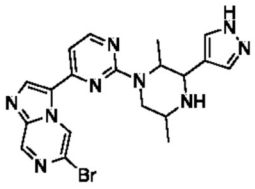
один диастереоизомер (два энантиомера)



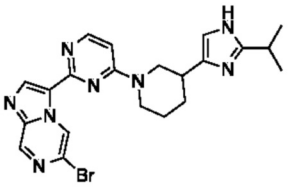
IV-381



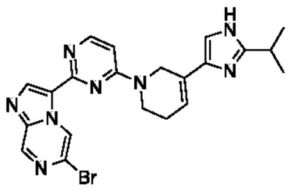
IV-382



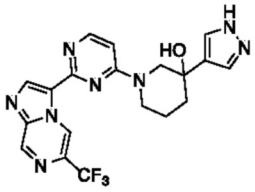
IV-383



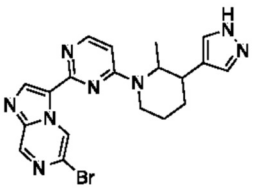
IV-384



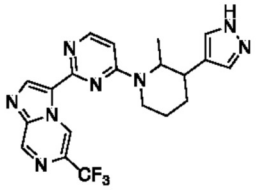
IV-385



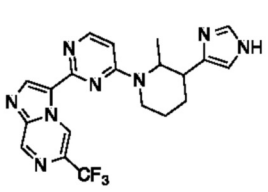
IV-386



IV-387

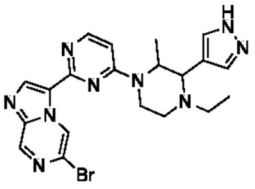


IV-388



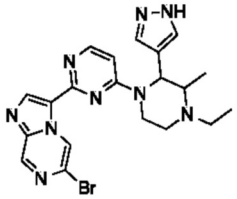
IV-389

один диастереоизомер (два энантиомера)



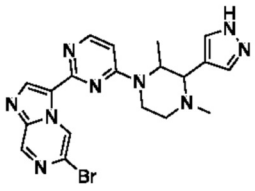
IV-390

один диастереоизомер (два энантиомера)



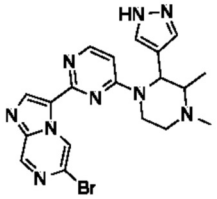
IV-391

один диастереоизомер (два энантиомера)



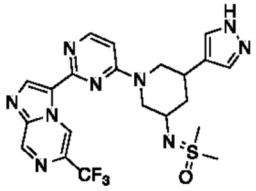
IV-392

один диастереоизомер (два энантиомера)



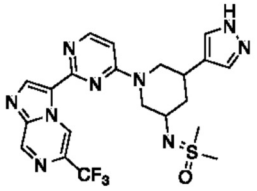
IV-393

один диастереоизомер (два энантиомера)

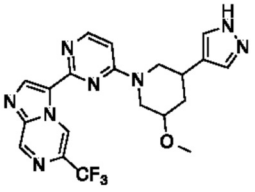


IV-394

один диастереоизомер (два энантиомера)

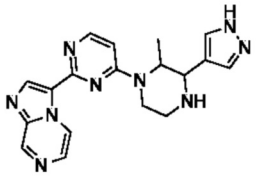


IV-395



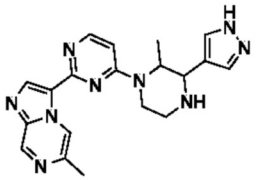
IV-396

один диастереоизомер (два энантиомера)



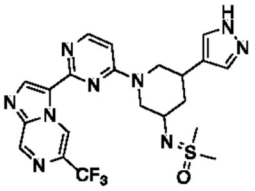
IV-397

один диастереоизомер (два энантиомера)



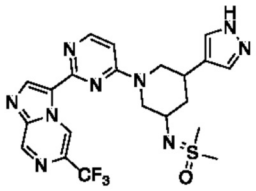
IV-398

один стереоизомер



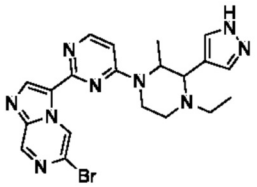
IV-399

один стереоизомер



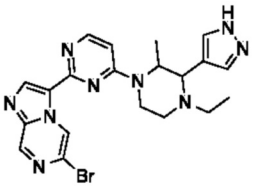
IV-400

один стереоизомер



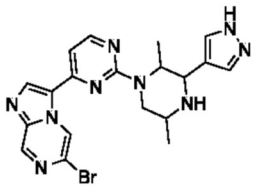
IV-401

один стереоизомер



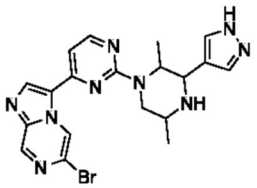
IV-402

один стереоизомер



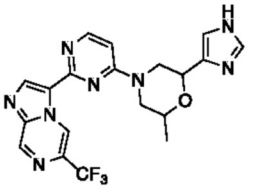
IV-403

один стереоизомер



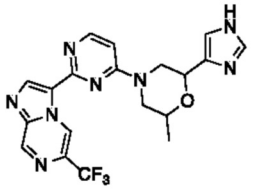
IV-404

один стереоизомер



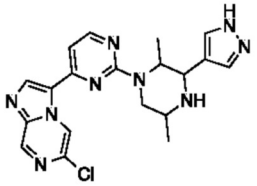
IV-405

один стереоизомер



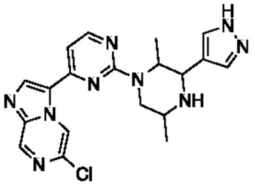
IV-406

один стереоизомер

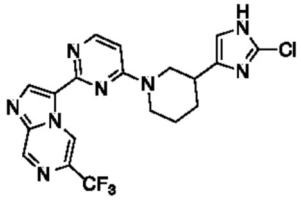


IV-407

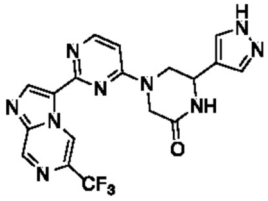
один стереоизомер



IV-408

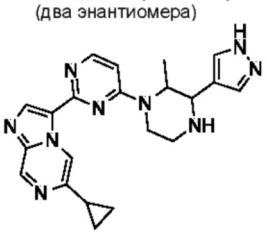


IV-409

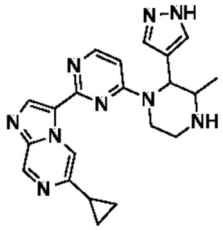


IV-410

один диастереоизомер
(два энантиомера)

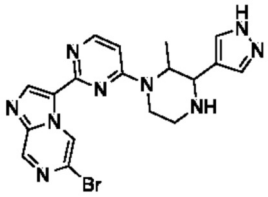


IV-411



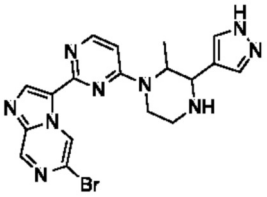
IV-412

один стереоизомер

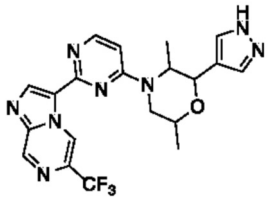


IV-413

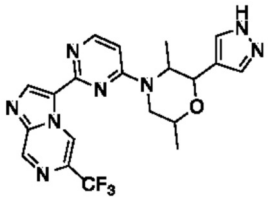
один стереоизомер



IV-414

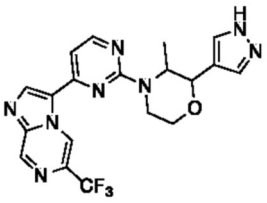


IV-415



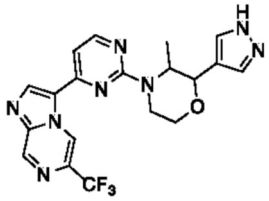
IV-416

один диастереоизомер
(два энантиомера)



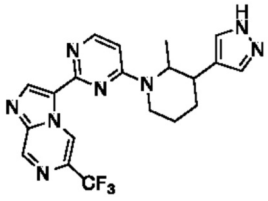
IV-417

один диастереоизомер
(два энантиомера)



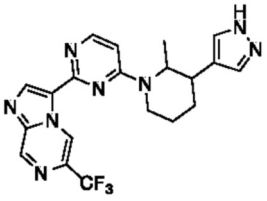
IV-418

один стереоизомер



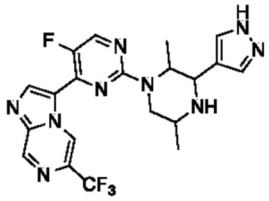
IV-419

один стереоизомер



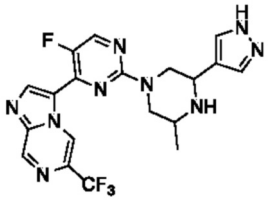
IV-420

один диастереоизомер
(два энантиомера)

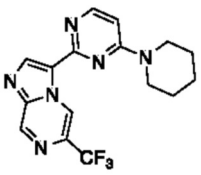


IV-421

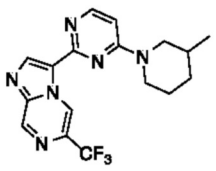
один диастереоизомер
(два энантиомера)



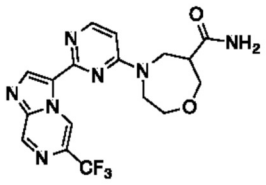
IV-422



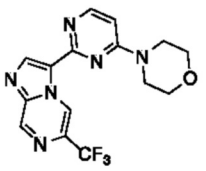
IV-423



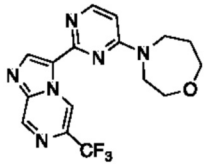
IV-424



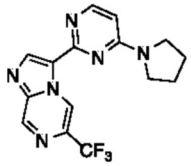
IV-425



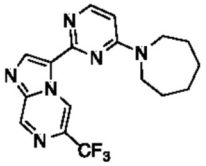
IV-426



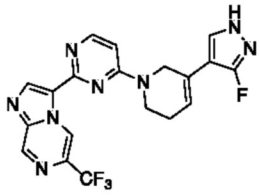
IV-427



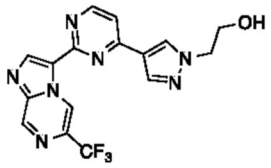
IV-428



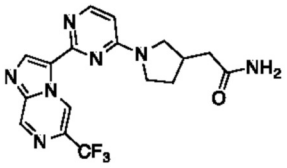
IV-429



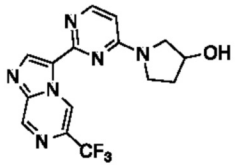
IV-430



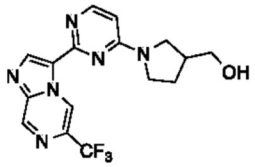
IV-431



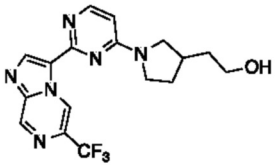
IV-432



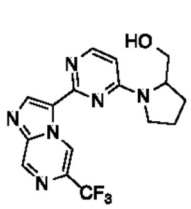
IV-433



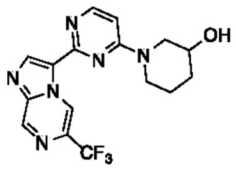
IV-434



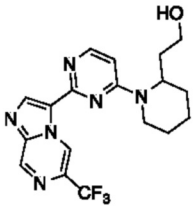
IV-435



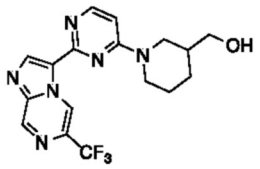
IV-436



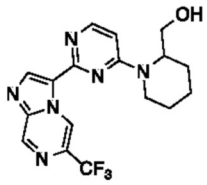
IV-437



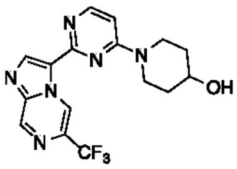
IV-438



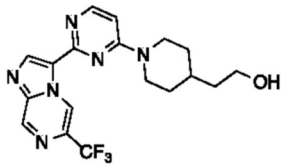
IV-439

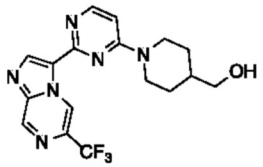


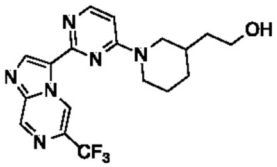
IV-440



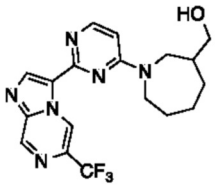
IV-441



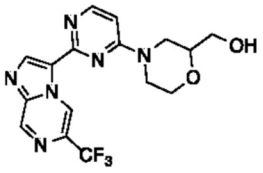




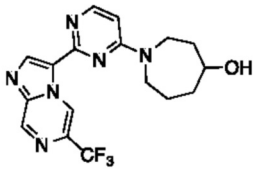
IV-442



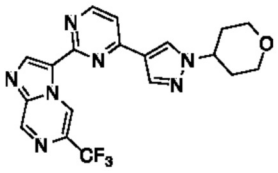
IV-443



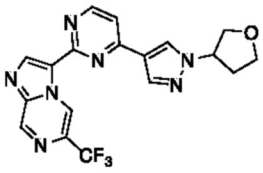
IV-444



IV-445

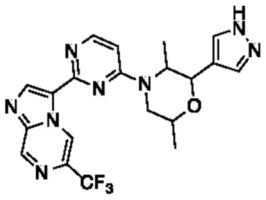


IV-446



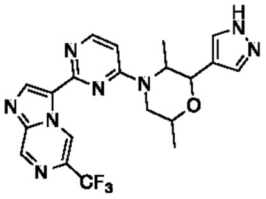
IV-447

один стереоизомер

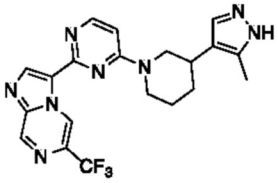


IV-448

один стереоизомер

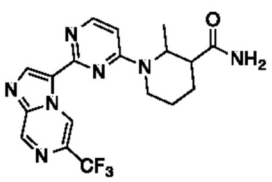


IV-449



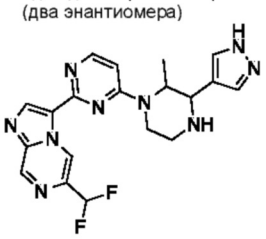
IV-450

один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-451

один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-452

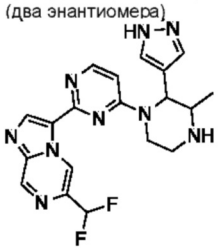
IV-453

IV-454

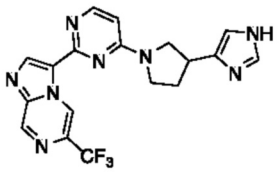
один диастереоизомер
(два энантиомера)

IV-455

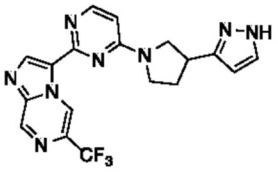
один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-456

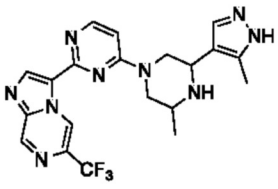


IV-457



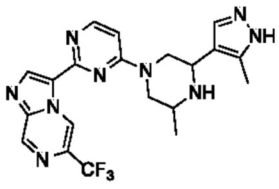
IV-458

один стереоизомер

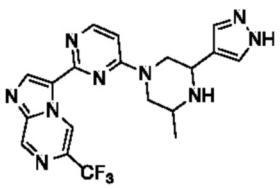


IV-459

один стереоизомер

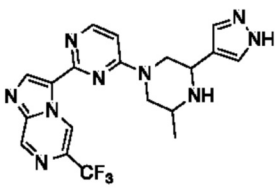


один стереоизомер



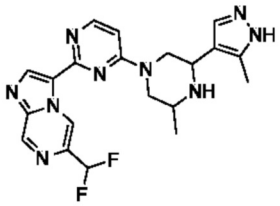
IV-460

один стереоизомер



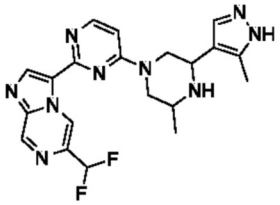
IV-461

один стереоизомер



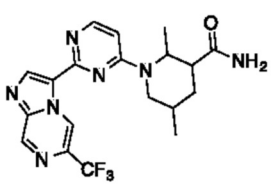
IV-462

один стереоизомер



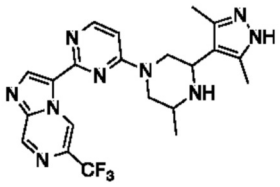
IV-463

один стереоизомер



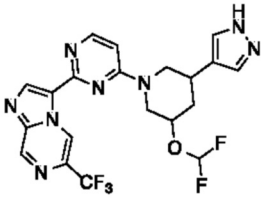
IV-464

один стереоизомер



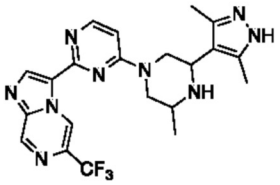
IV-465

один диастереоизомер
(два энантиомера)



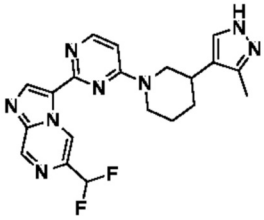
IV-466

один стереоизомер



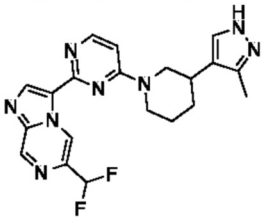
IV-467

один стереоизомер



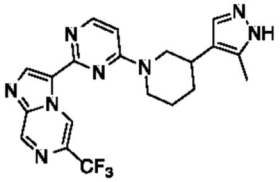
IV-468

один стереоизомер



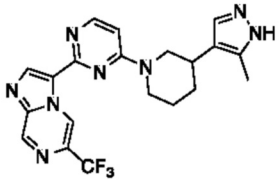
IV-469

один стереоизомер



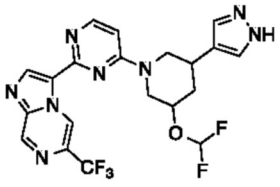
IV-470

один стереоизомер



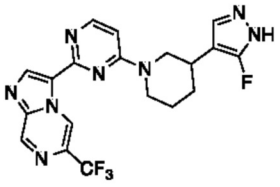
IV-471

один диастереоизомер
(два энантиомера)



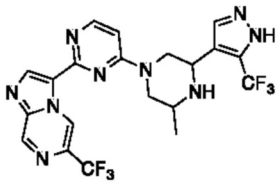
IV-472

один стереоизомер



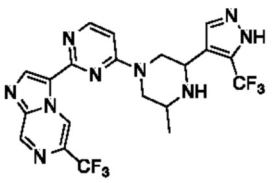
IV-473

один стереоизомер



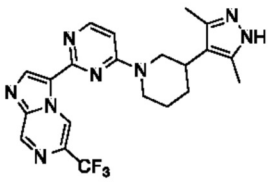
IV-474

один стереоизомер



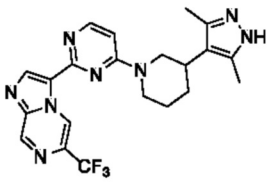
IV-475

один стереоизомер

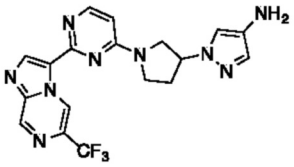


IV-476

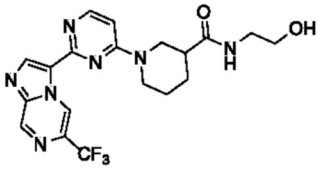
один стереоизомер



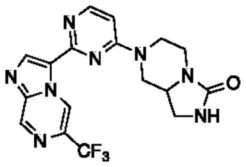
IV-477



IV-478

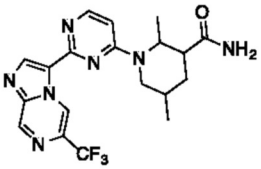


IV-479

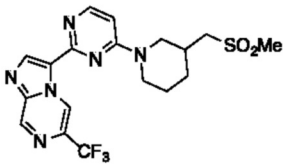


IV-480

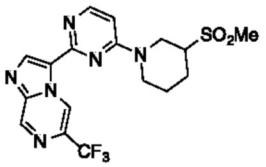
один стереоизомер



IV-481

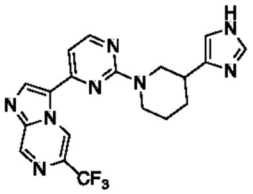


IV-482

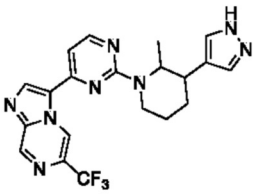


IV-483

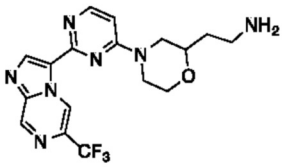
один диастереоизомер
(два энантиомера)



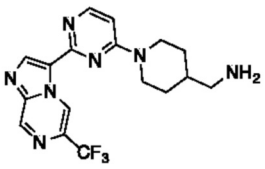
IV-484



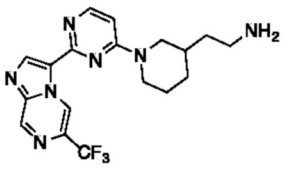
IV-485



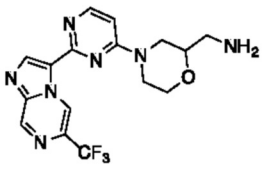
IV-486



IV-487

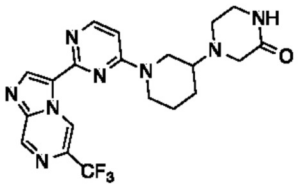


IV-488



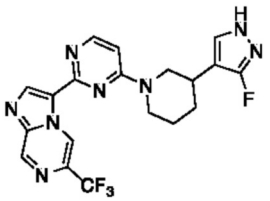
IV-489

один стереоизомер



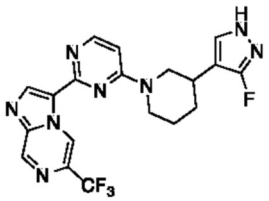
IV-490

один стереоизомер

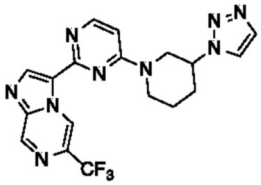


IV-491

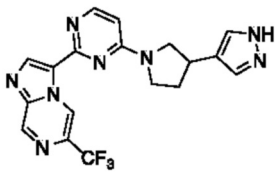
один стереоизомер



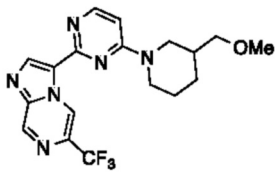
IV-492



IV-493

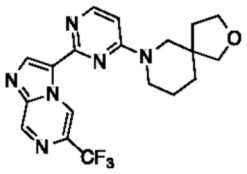


IV-494

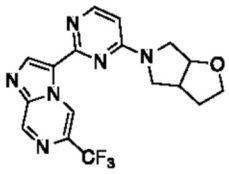


IV-495

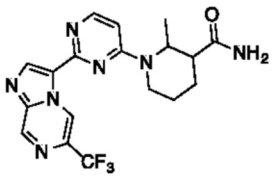
один диастереоизомер



IV-496

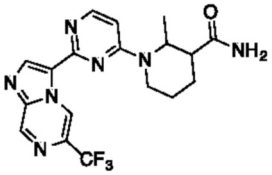


IV-497



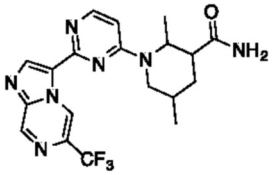
IV-498

один диастереоизомер



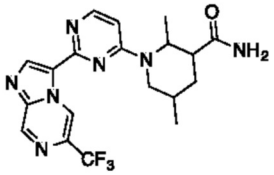
IV-499

один диастереоизомер



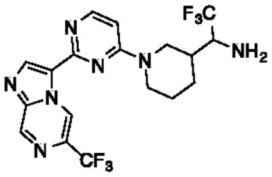
IV-500

один диастереоизомер



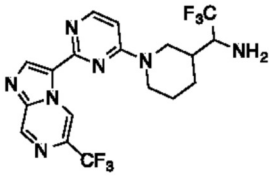
IV-501

один диастереоизомер
(два энантиомера)

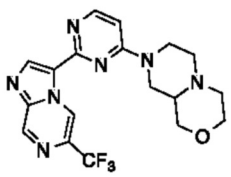


IV-502

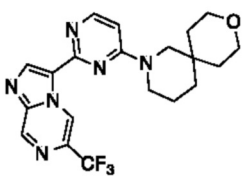
один диастереоизомер
(два энантиомера)

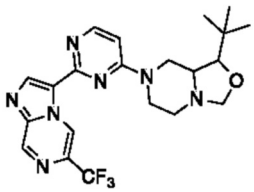


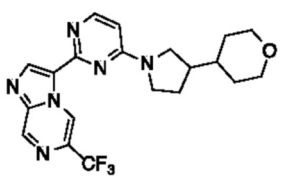
IV-503



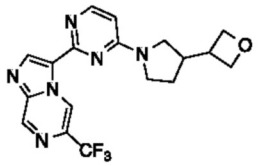
IV-504



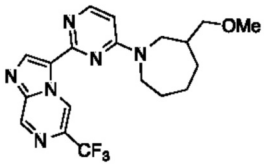




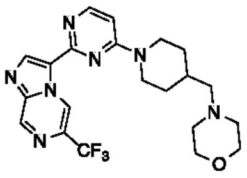
IV-505



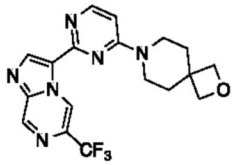
IV-506



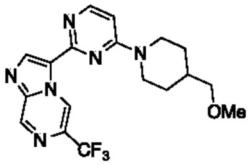
IV-507



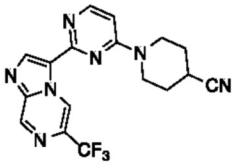
IV-508



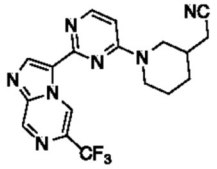
IV-509



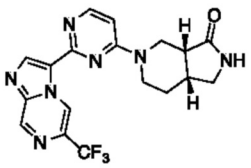
IV-510



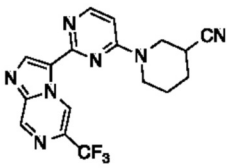
IV-511



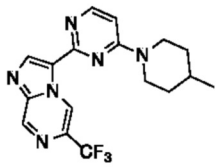
IV-512



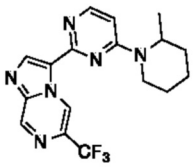
IV-513



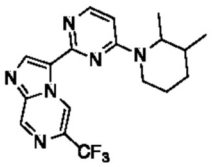
IV-514



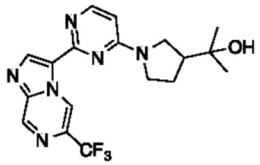
IV-515



IV-516

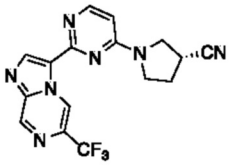


IV-517

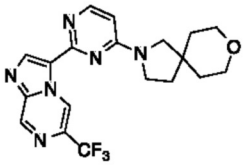


IV-518

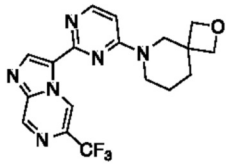
один стереоизомер



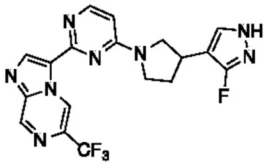
IV-519



IV-520

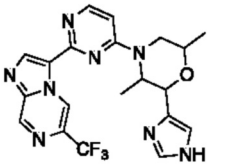


IV-521



IV-522

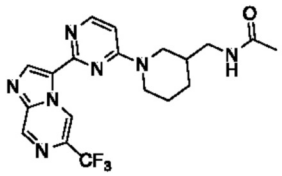
один диастереоизомер
(два энантиомера)



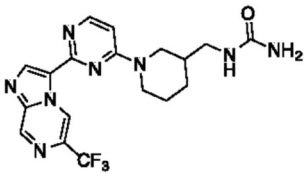
IV-523

IV-524

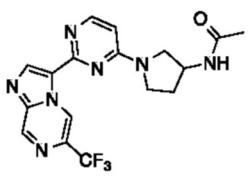
IV-525



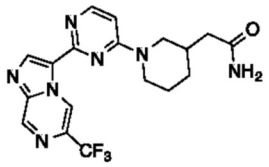
IV-526



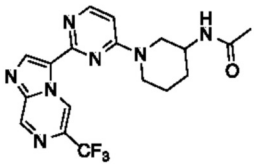
IV-527



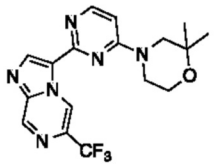
IV-528



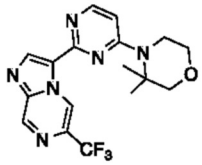
IV-529



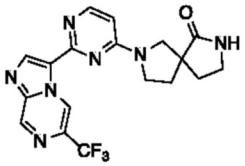
IV-530



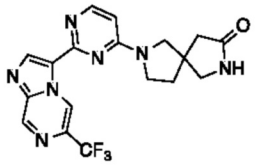
IV-531



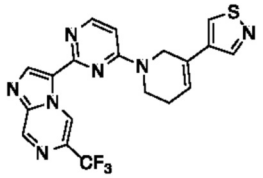
IV-532



IV-533

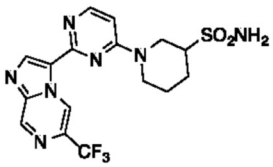


IV-534

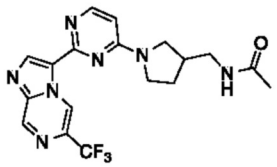


IV-535

один стереоизомер

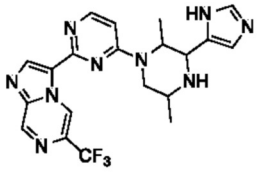


IV-536



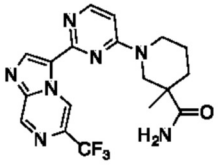
IV-537

один стереоизомер

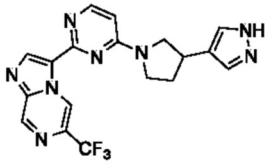


IV-538

один стереоизомер

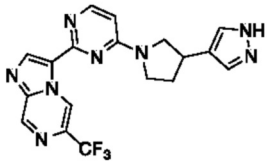


IV-539

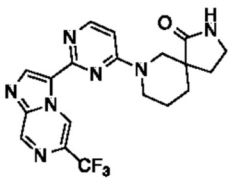


IV-540

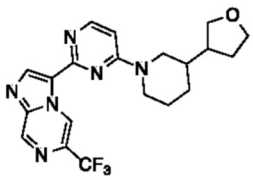
один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-541

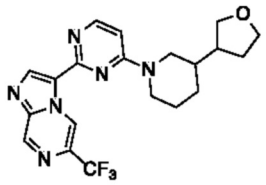


IV-542



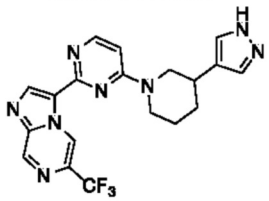
IV-543

один диастереоизомер
(два энантиомера)



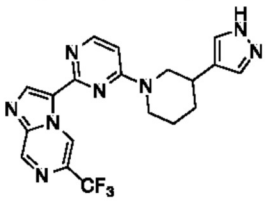
IV-544

один стереоизомер

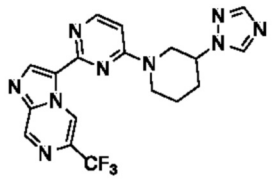


IV-545

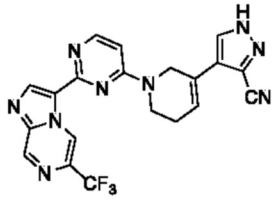
один стереоизомер



IV-546

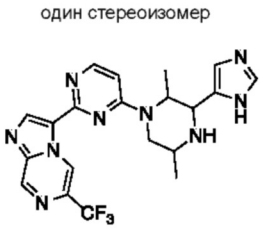


IV-547



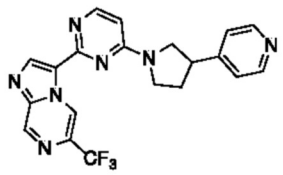
IV-548

один стереоизомер

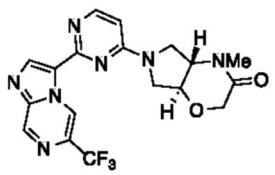


IV-549

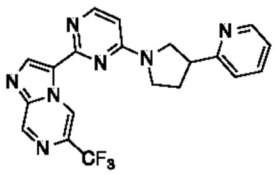
один стереоизомер



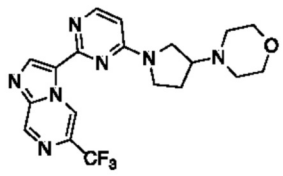
IV-550



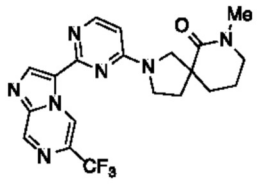
IV-551



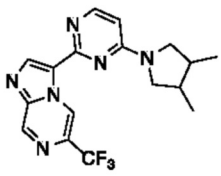
IV-552



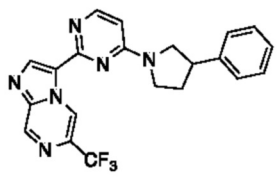
IV-553



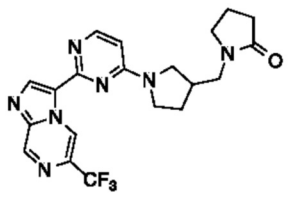
IV-554



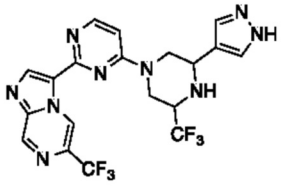
IV-555



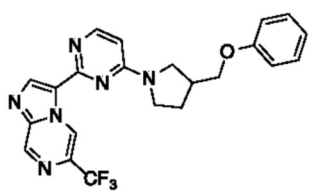
IV-556



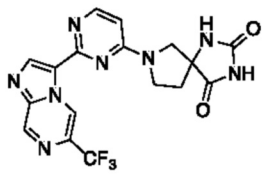
IV-557



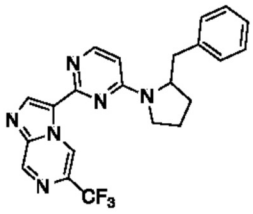
IV-558



IV-559

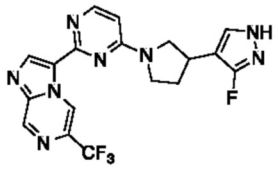


IV-560



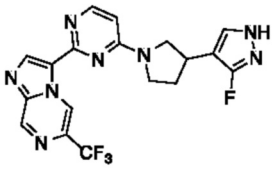
IV-561

один стереоизомер

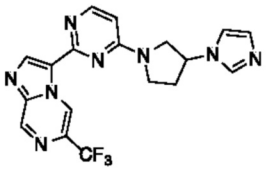


IV-562

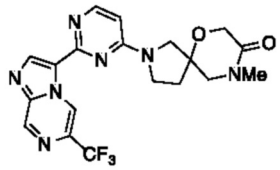
один стереоизомер



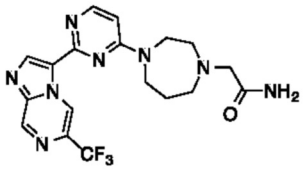
IV-563



IV-564

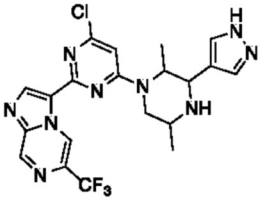


IV-565

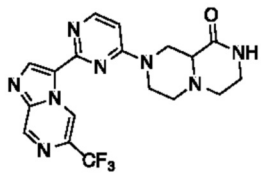


IV-566

один диастереоизомер
(два энантиомера)

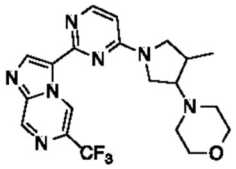


IV-567

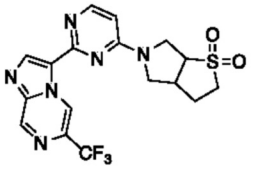


IV-568

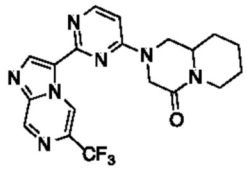
один диастереоизомер
(два энантиомера)



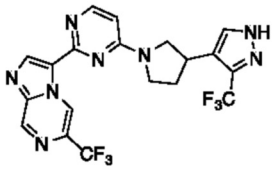
IV-569



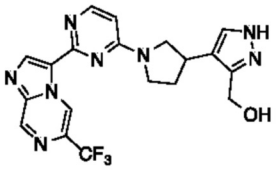
IV-570



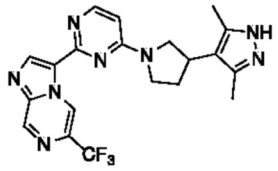
IV-571



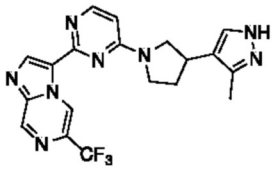
IV-572



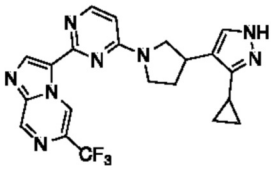
IV-573



IV-574

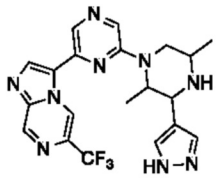


IV-575



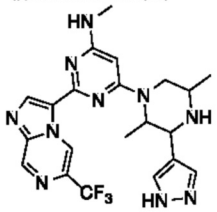
IV-576

один диастереоизомер
(два энантиомера)

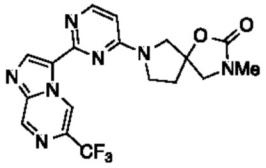


IV-577

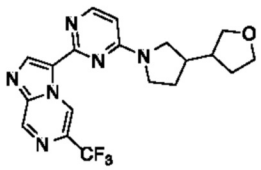
один диастереоизомер
(два энантиомера)



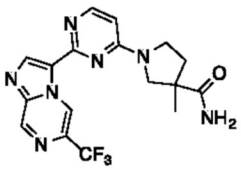
IV-578



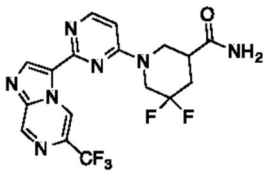
IV-579



IV-580

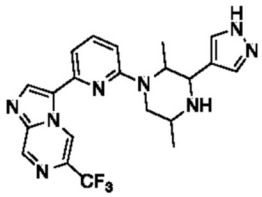


IV-581

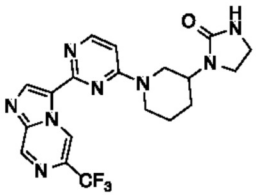


IV-582

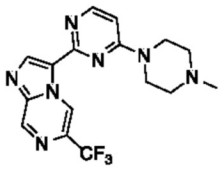
один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-583

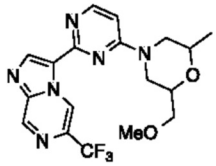


IV-584



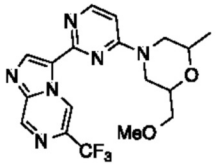
IV-585

один диастереоизомер
(два энантиомера)

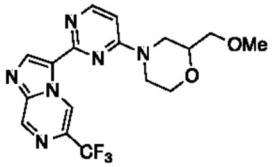


IV-586

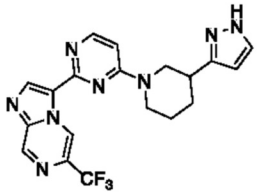
один диастереоизомер
(два энантиомера)



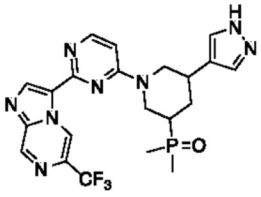
IV-587



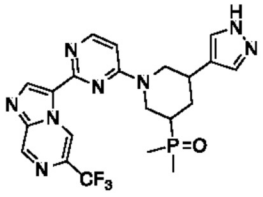
IV-588



IV-589

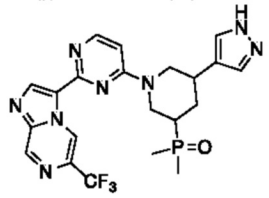


IV-590



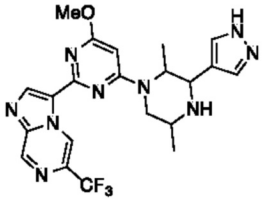
IV-591

один диастереоизомер
(два энантиомера)

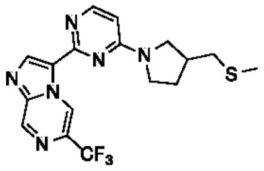


IV-592

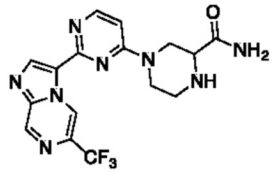
один диастереоизомер
(два энантиомера)



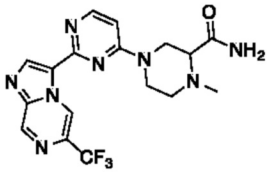
IV-593



IV-594

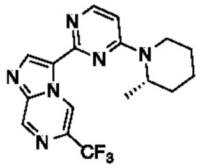


IV-595

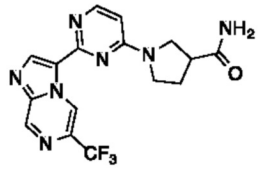


IV-596

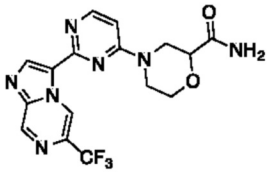
один стереоизомер



IV-597

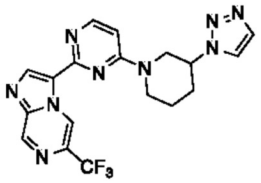


IV-598

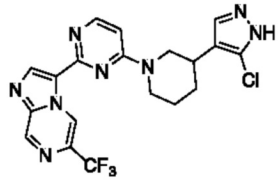


IV-599

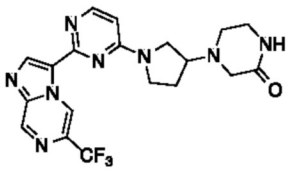
один стереоизомер



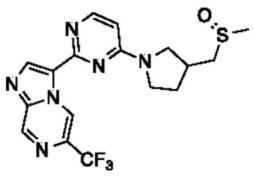
IV-600



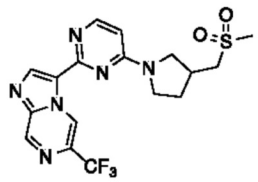
IV-601



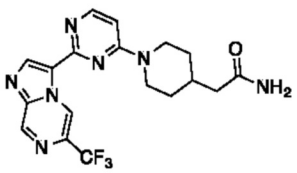
IV-602



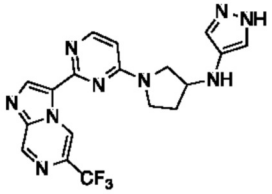
IV-603



IV-604

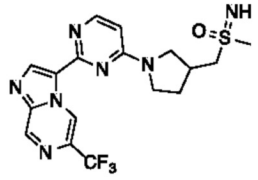


IV-605

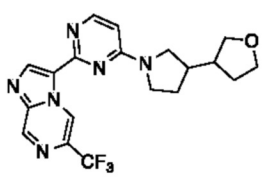


IV-606

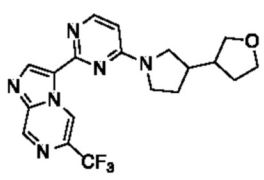
один диастереоизомер
(два энантиомера)



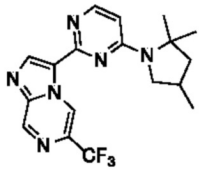
один диастереоизомер
(два энантиомера)



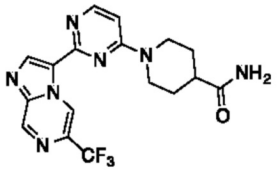
один диастереоизомер
(два энантиомера)



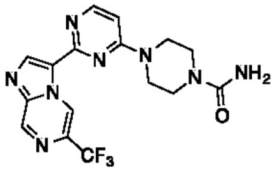
IV-607



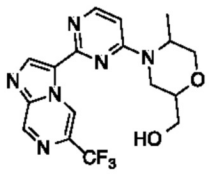
IV-608



IV-609

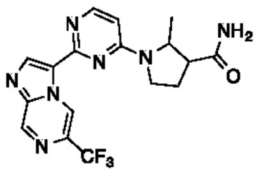


IV-610



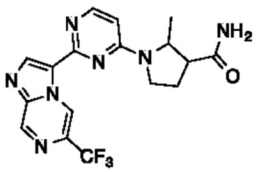
IV-611

один стереоизомер

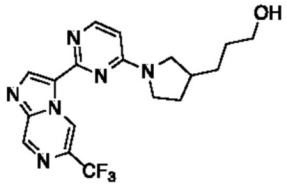


IV-612

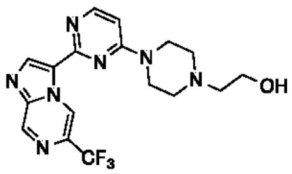
один стереоизомер



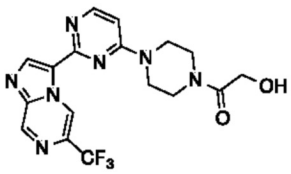
IV-613



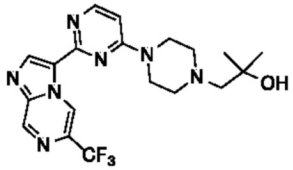
IV-614



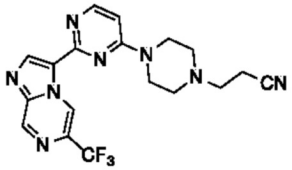
IV-615



IV-616

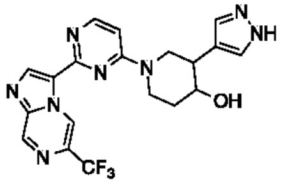


IV-617



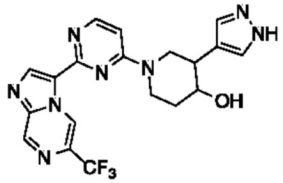
IV-618

один стереоизомер



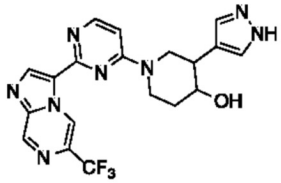
IV-619

один стереоизомер



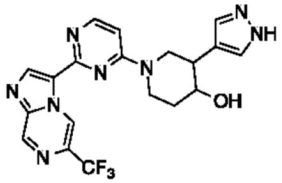
IV-620

один стереоизомер

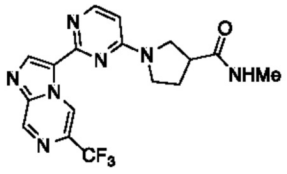


IV-621

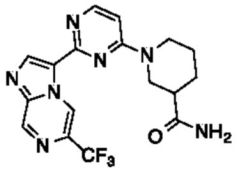
один стереоизомер



IV-622

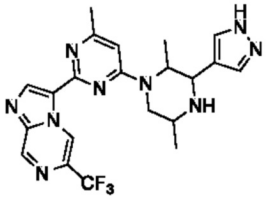


IV-623



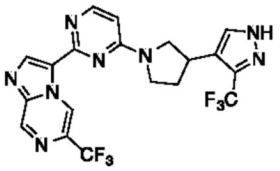
IV-624

один диастереоизомер
(два энантиомера)



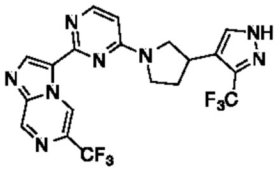
IV-625

один стереоизомер

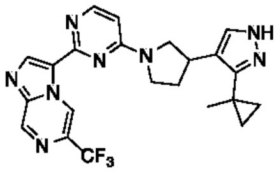


IV-626

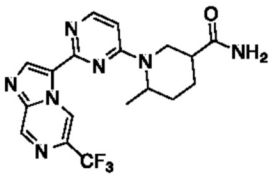
один стереоизомер



IV-627

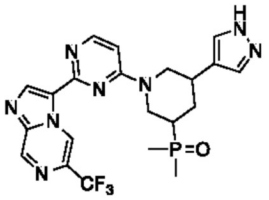


IV-628



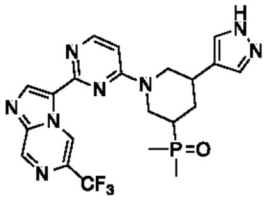
IV-629

один стереоизомер

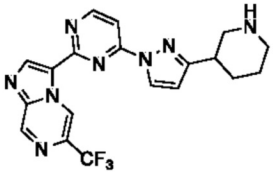


IV-630

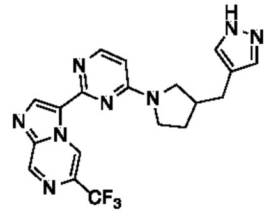
один стереоизомер



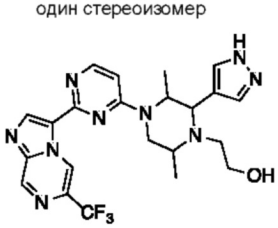
IV-631



IV-632



IV-633



IV-634

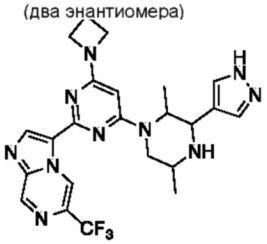
IV-635

IV-636

один стереоизомер

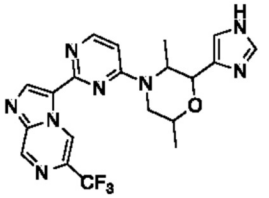
IV-637

один диастереоизомер
(два энантиомера)



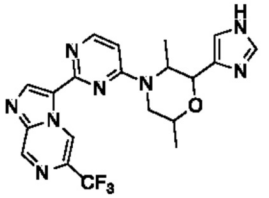
IV-638

один стереоизомер



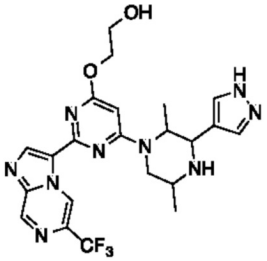
IV-639

один стереоизомер

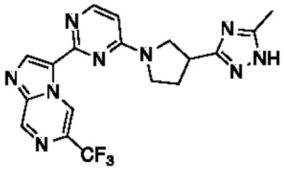


IV-640

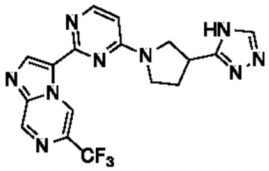
один диастереоизомер
(два энантиомера)

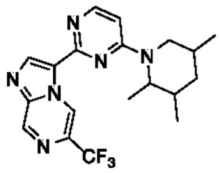


IV-641

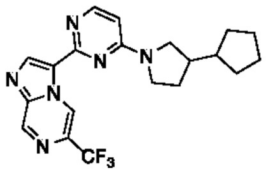


IV-642

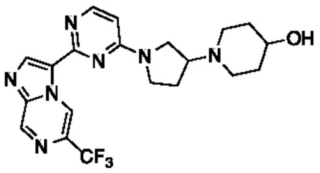




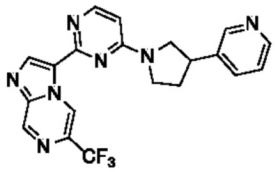
IV-643



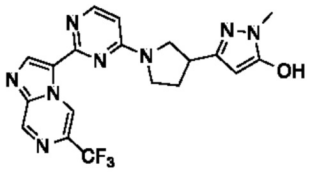
IV-644



IV-645

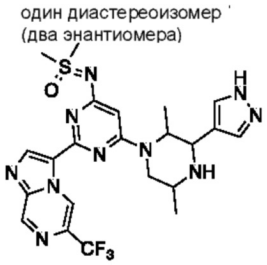


IV-646



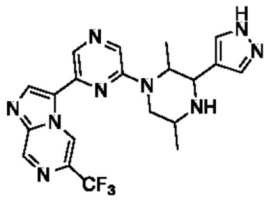
IV-647

один диастереоизомер
(два энантиомера)



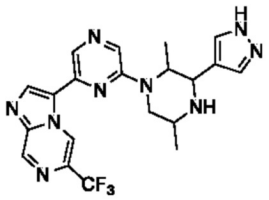
IV-648

один стереоизомер



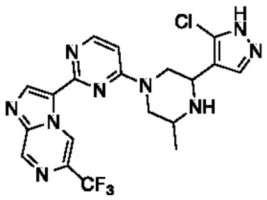
IV-649

один стереоизомер



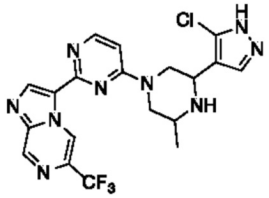
IV-650

один стереоизомер

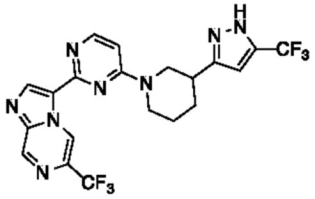


IV-651

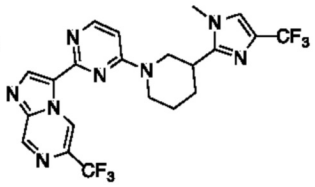
один стереоизомер



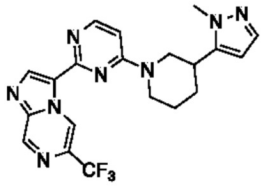
IV-652



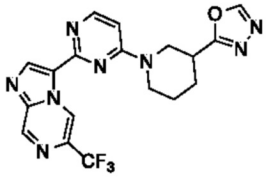
IV-653



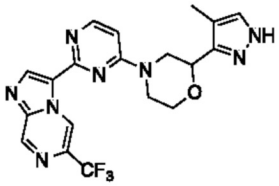
IV-654



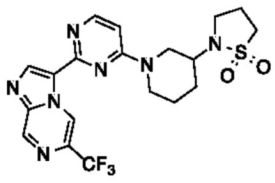
IV-655



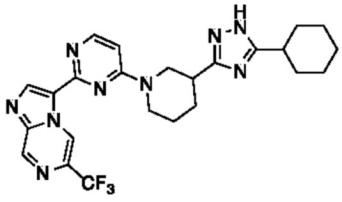
IV-656



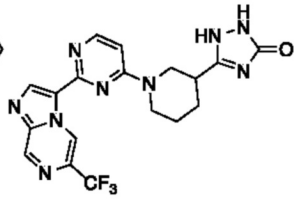
IV-657



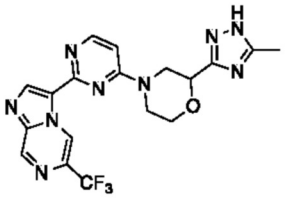
IV-658



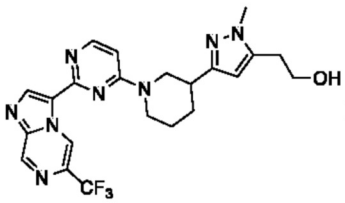
IV-659



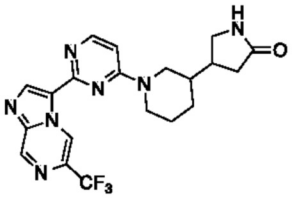
IV-660



IV-661

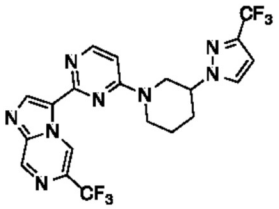


IV-662

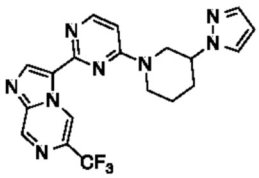


IV-663

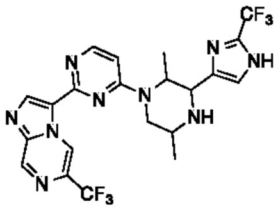
один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-664

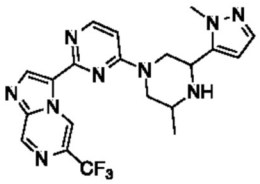


IV-665

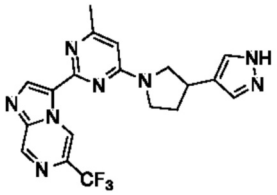


IV-666

один диастереоизомер
(два энантиомера)

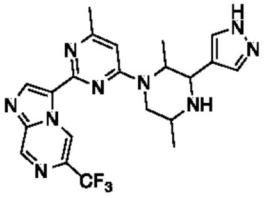


IV-667



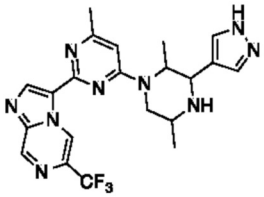
IV-668

один стереоизомер

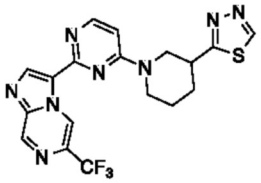


IV-669

один стереоизомер

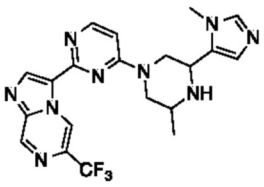


IV-670



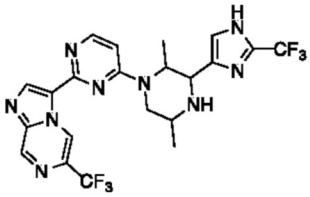
IV-671

один диастереоизомер
(два энантиомера)



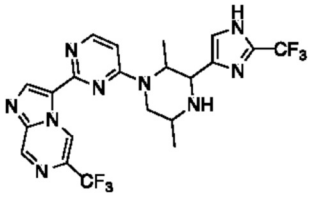
IV-672

один стереоизомер

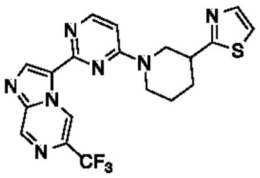


IV-673

один стереоизомер

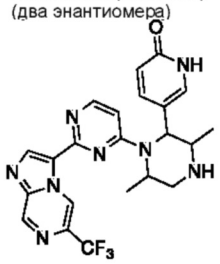


IV-674



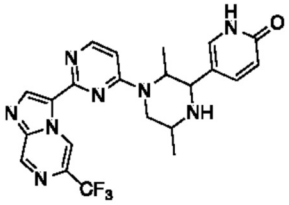
IV-675

один диастереоизомер
(два энантиомера)

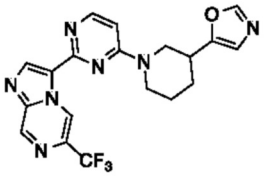


IV-676

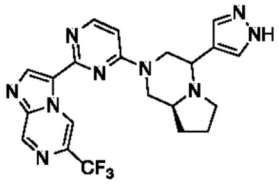
один диастереоизомер
(два энантиомера)



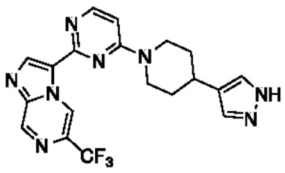
IV-677



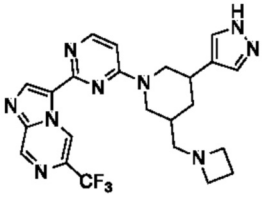
IV-678



IV-679

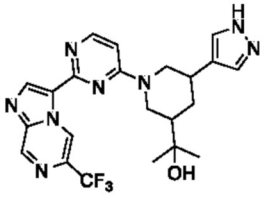


IV-680



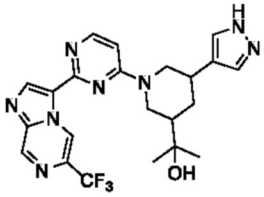
IV-681

один стереоизомер



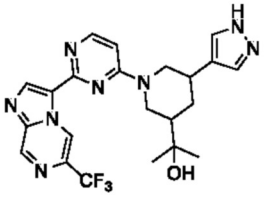
IV-682

один стереоизомер



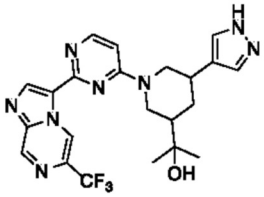
IV-683

один стереоизомер

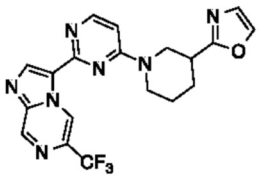


IV-684

один стереоизомер

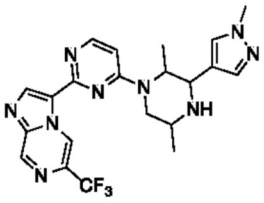


IV-685



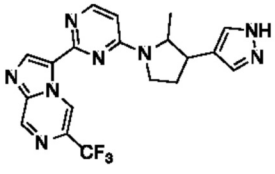
IV-686

один диастереоизомер
(два энантиомера)



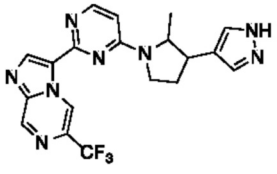
IV-687

один диастереоизомер
(два энантиомера)



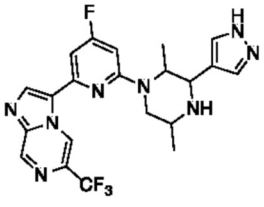
IV-688

один диастереоизомер
(два энантиомера)

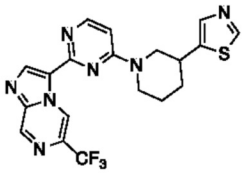


IV-689

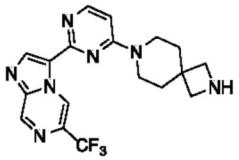
один диастереоизомер
(два энантиомера)



IV-690

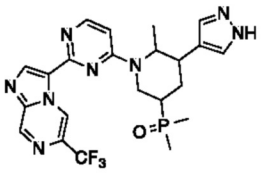


IV-691

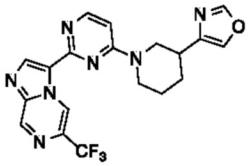


IV-692

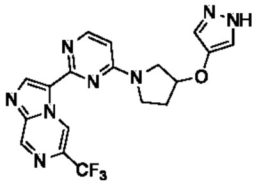
один диастереоизомер
(два энантиомера)



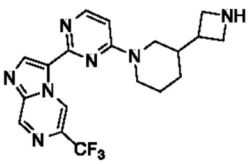
IV-693



IV-694

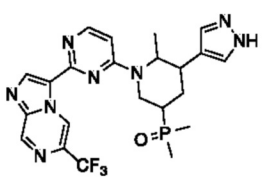


IV-695

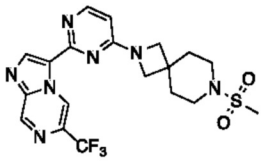


IV-696

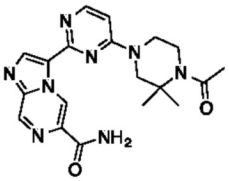
один диастереоизомер
(два энантиомера)



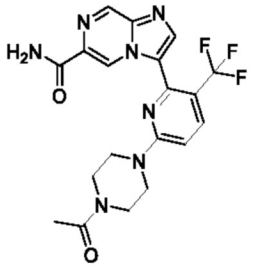
IV-697



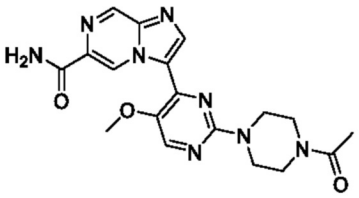
IV-698



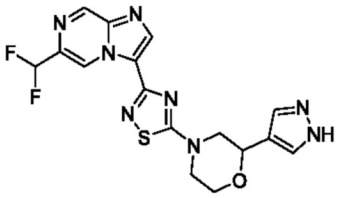
IV-699



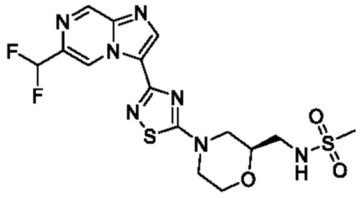
IV-700



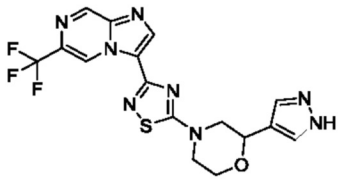
IV-701



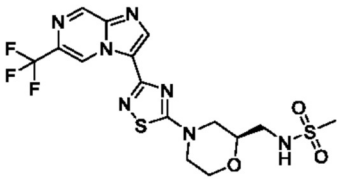
IV-702



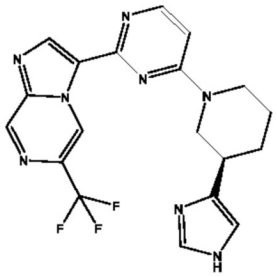
IV-703



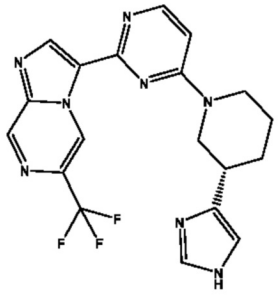
IV-704



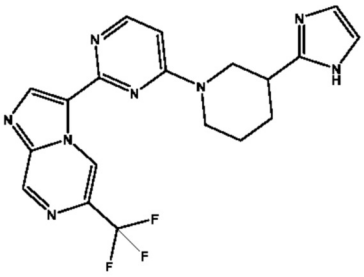
IV-705



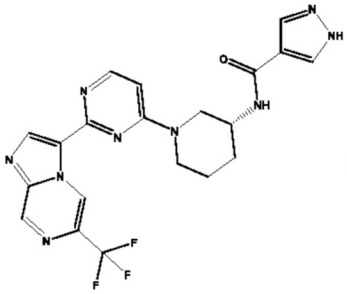
IV-706



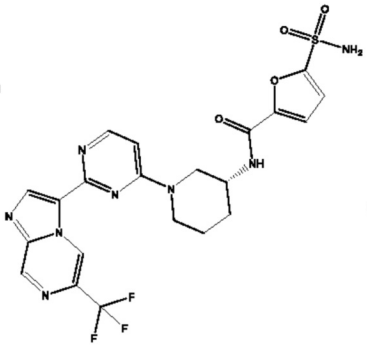
IV-707



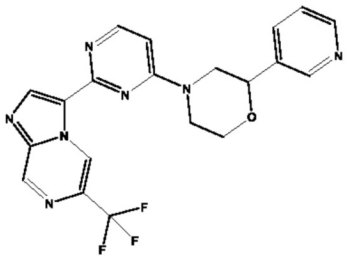
IV-708



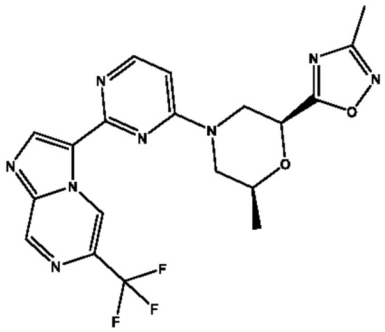
IV-709



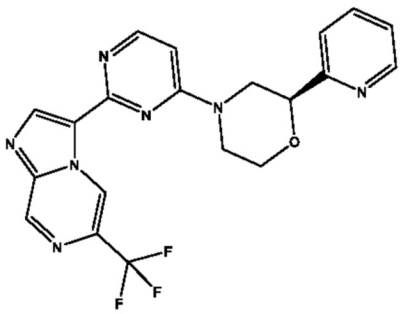
IV-710



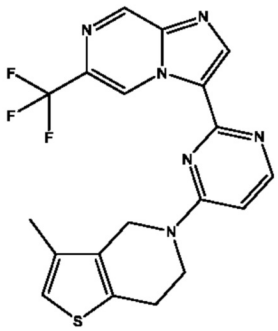
IV-711



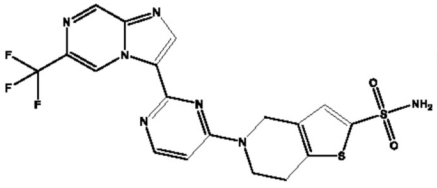
IV-712



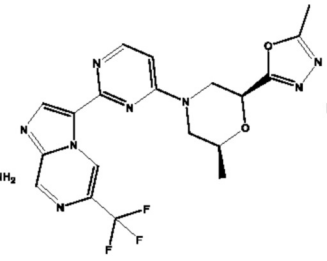
IV-713



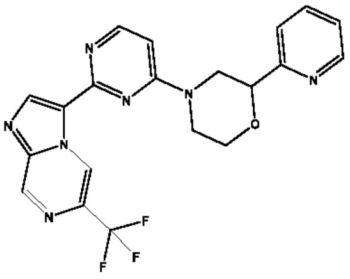
IV-714



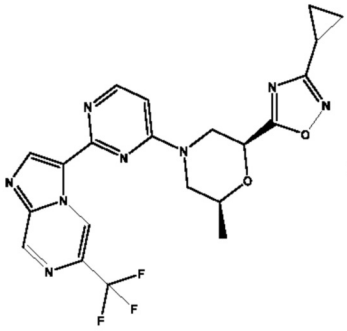
IV-715



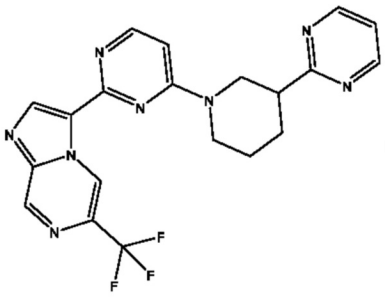
IV-716



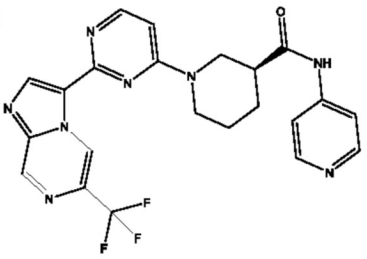
IV-717



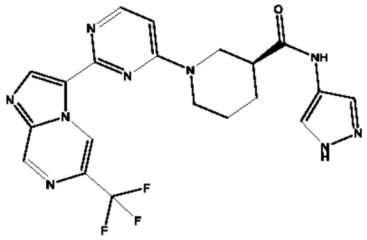
IV-718



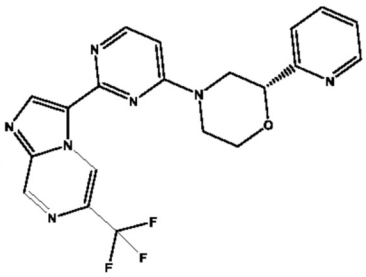
IV-719



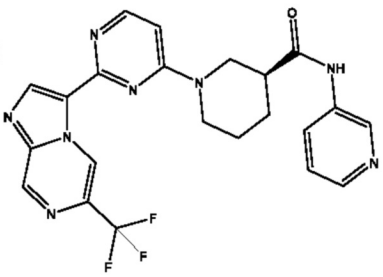
IV-720



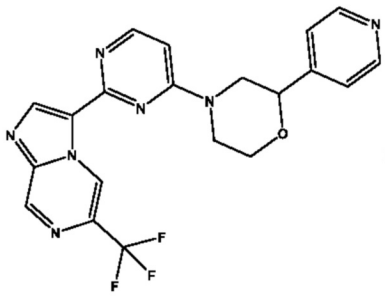
IV-721



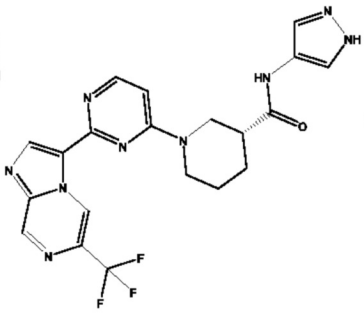
IV-722



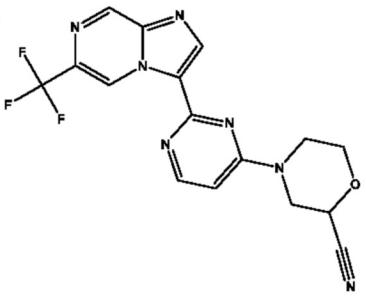
IV-723



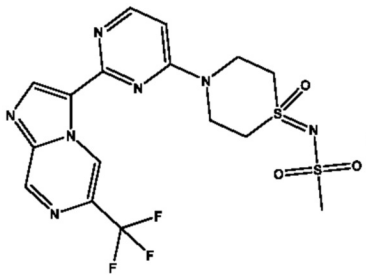
IV-724



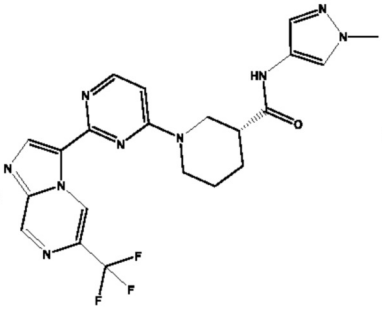
IV-725



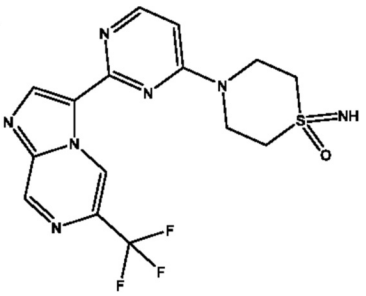
IV-726



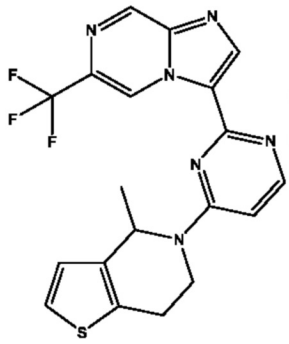
IV-727



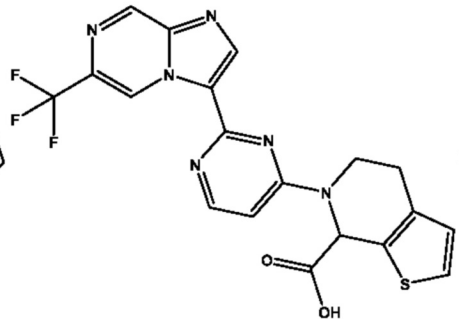
IV-728



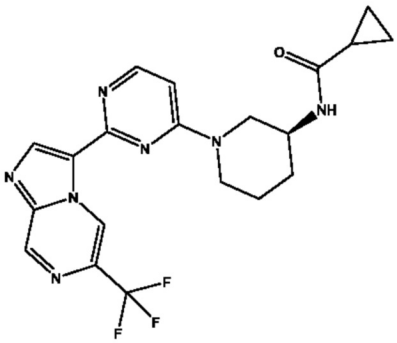
IV-729



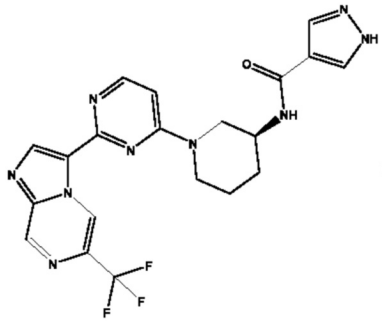
IV-730



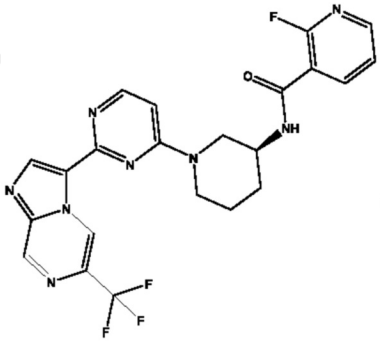
IV-731



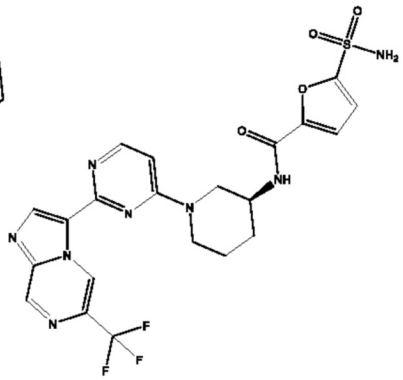
IV-732



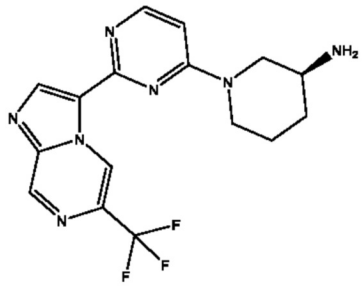
IV-733



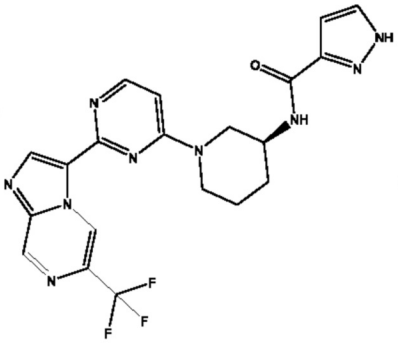
IV-734



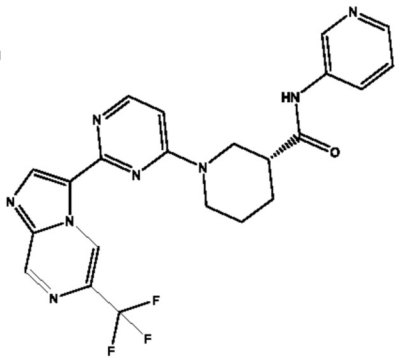
IV-735



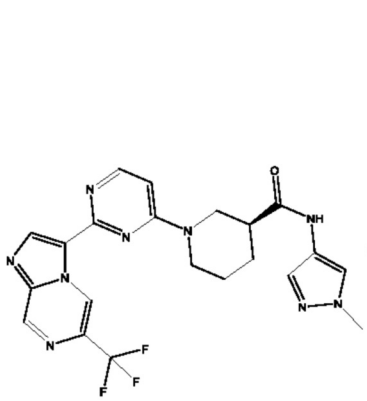
IV-736



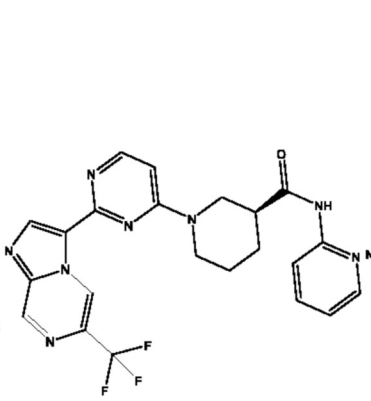
IV-737



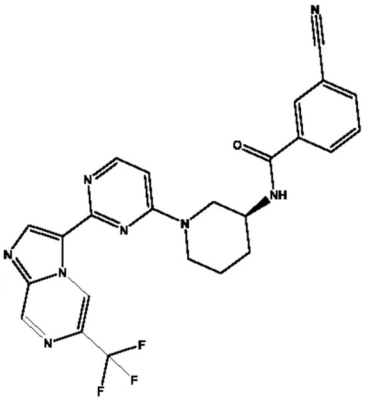
IV-738



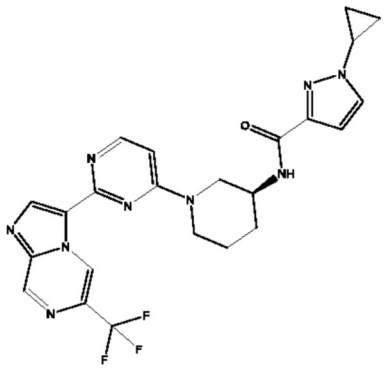
IV-739



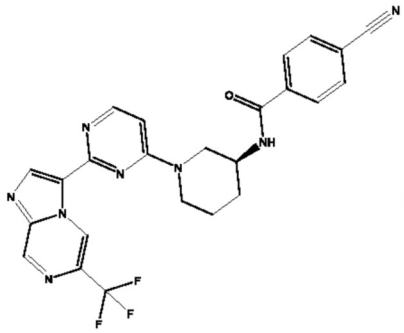
IV-740



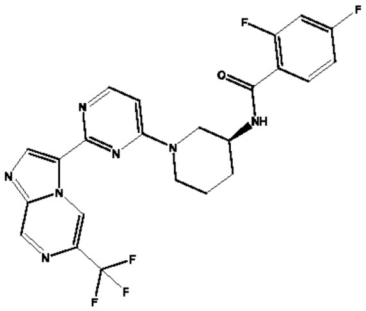
IV-741



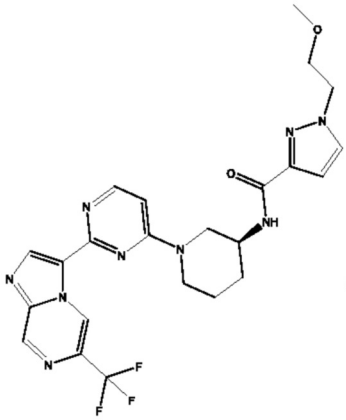
IV-742



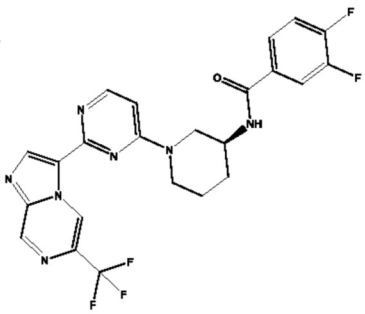
IV-743



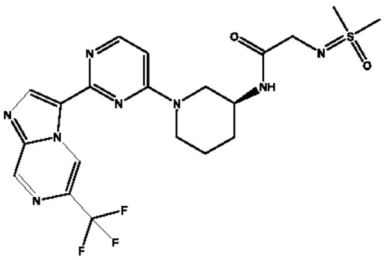
IV-744



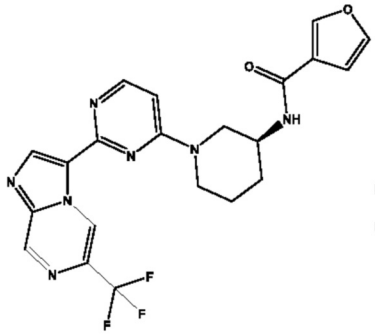
IV-745



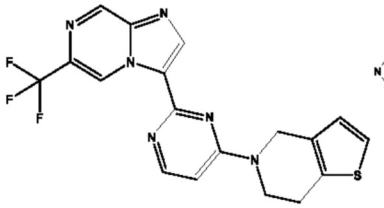
IV-746



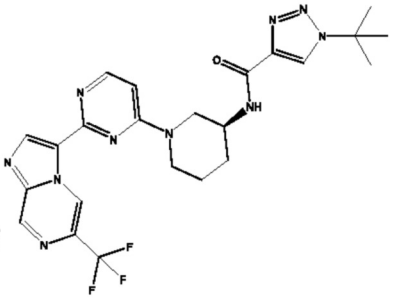
IV-747



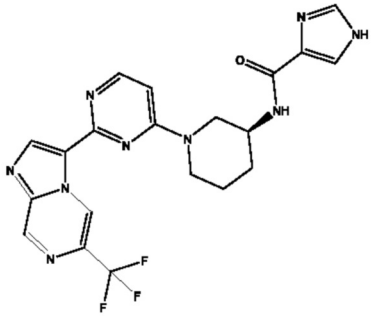
IV-748



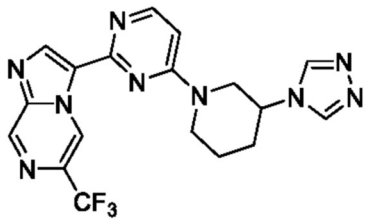
IV-749



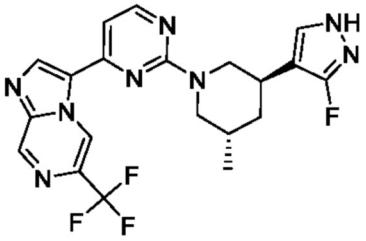
IV-750



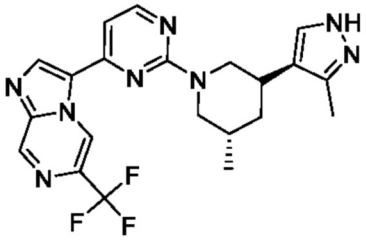
IV-751



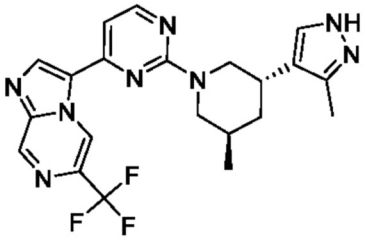
IV-752



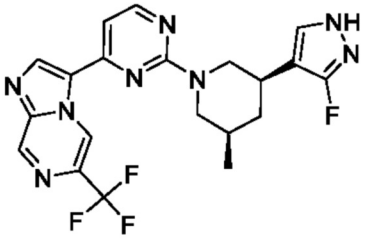
IV-754



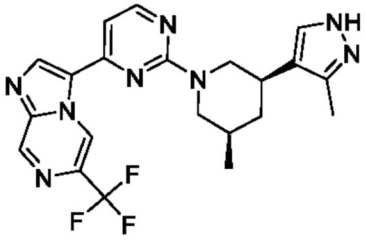
IV-755



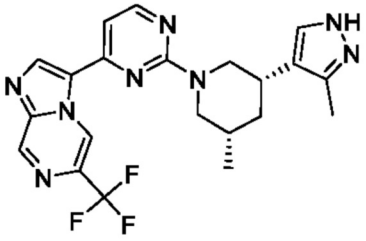
IV-756



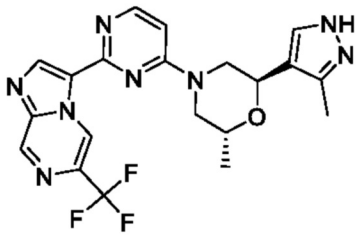
IV-757



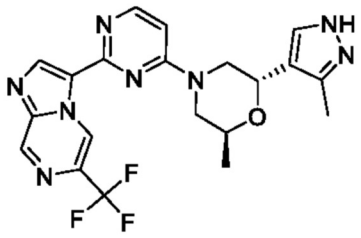
IV-758



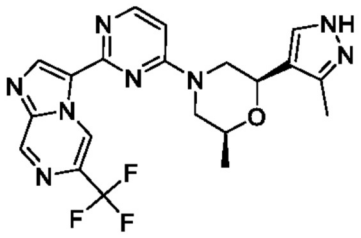
IV-759



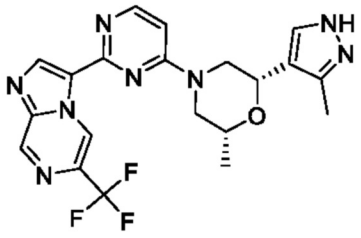
IV-760



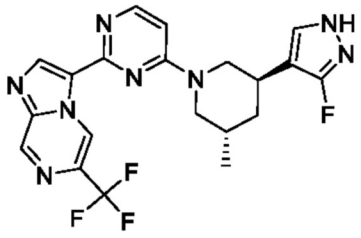
IV-761



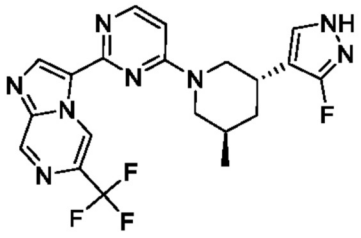
IV-762



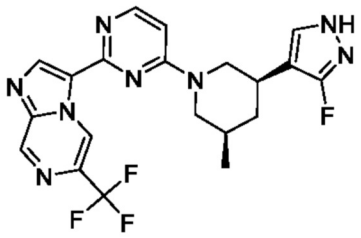
IV-763



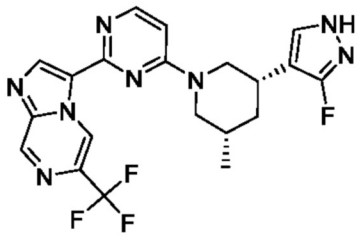
IV-764



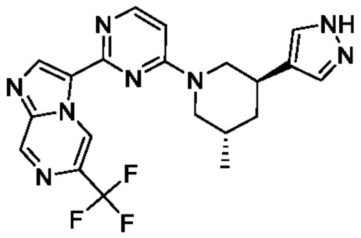
IV-765



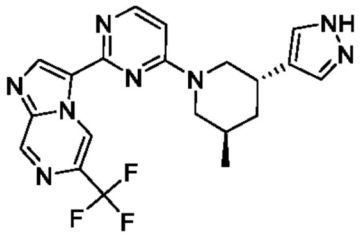
IV-766



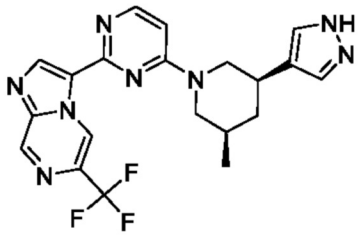
IV-767



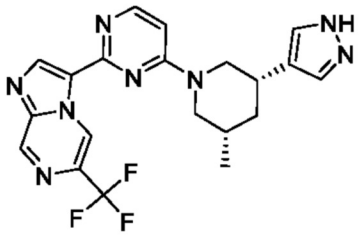
IV-768



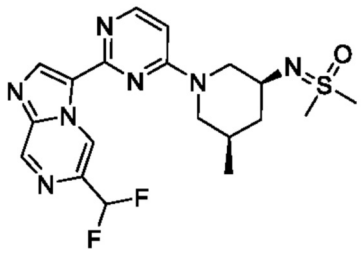
IV-769

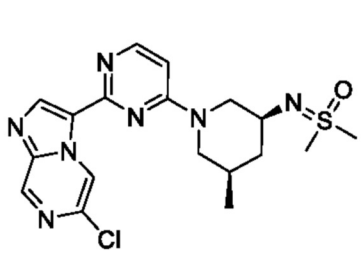


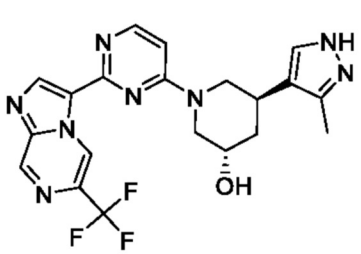
IV-770



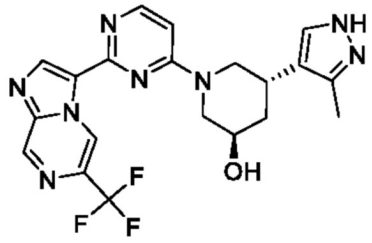
IV-771



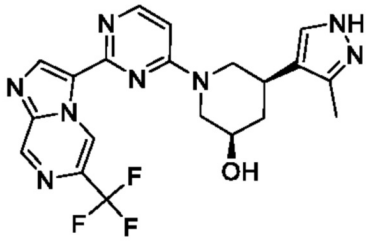




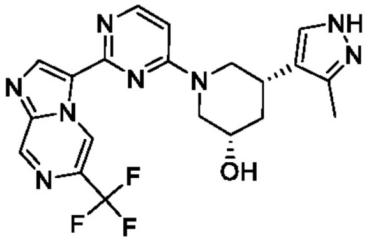
IV-772



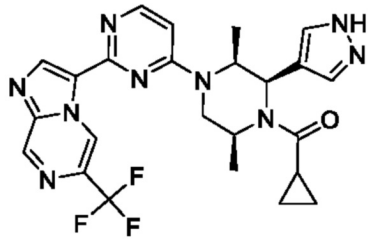
IV-773



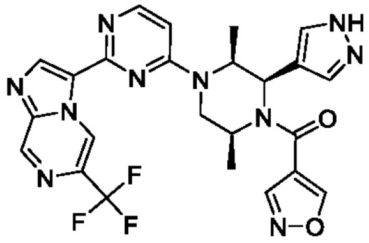
IV-774



IV-775



IV-776

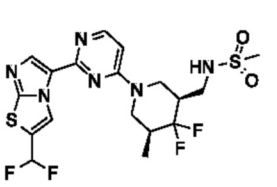


IV-777

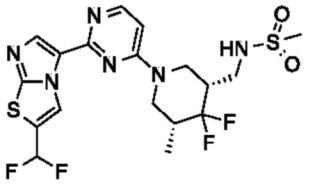
IV-778

IV-779

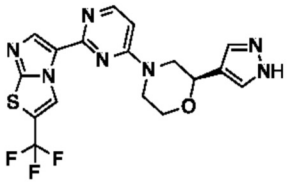
Таблица 4. Типичные соединения формулы V



V-1



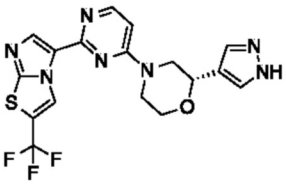
V-2



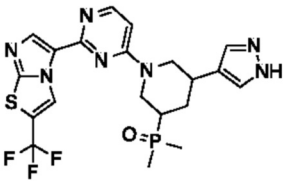
V-3

один диастереоизомер
(пара энантиомеров)

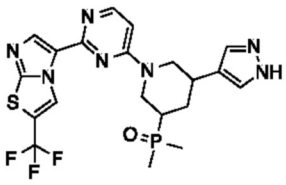
один диастереоизомер
(пара энантиомеров)



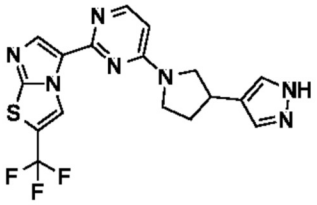
V-4



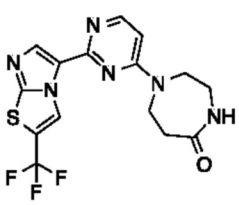
V-5



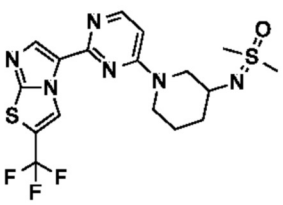
V-6



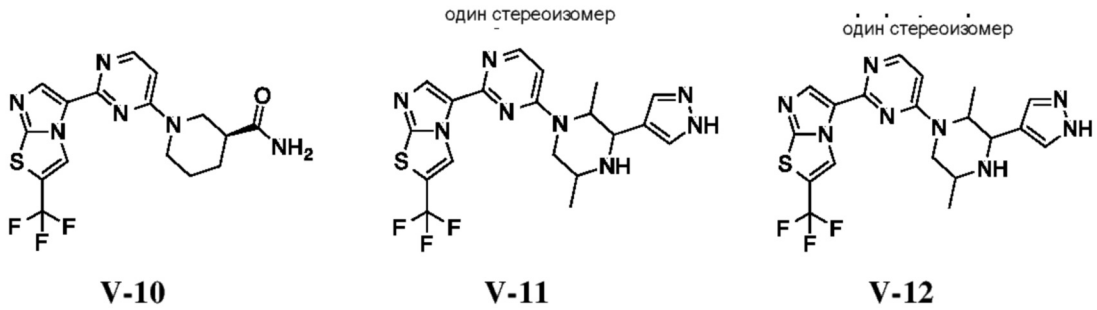
V-7



V-8



V-9



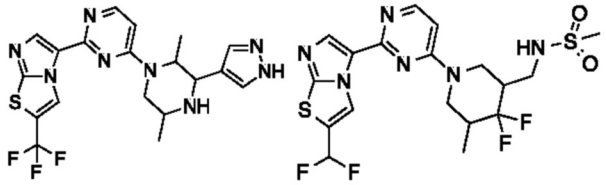
V-10

один стереоизомер

V-11

один стереоизомер

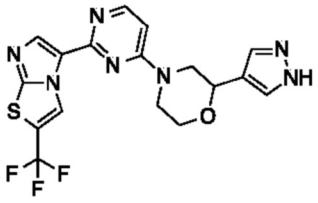
V-12



V-13

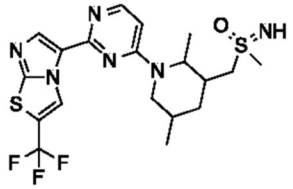
один диастереоизомер (пара энантиомеров)

V-14



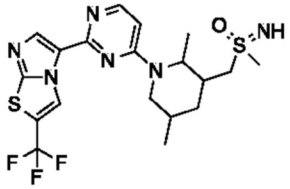
V-15

один диастереоизомер (пара энантиомеров)



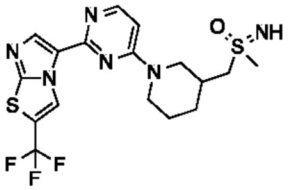
V-16

один диастереоизомер (пара энантиомеров)



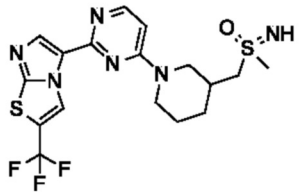
V-17

один диастереоизомер (пара энантиомеров)

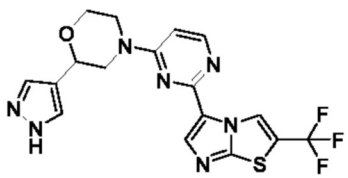


V-18

один диастереоизомер (пара энантиомеров)



V-19



V-20

[00157] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, приведенным выше в таблицах 1-4, или его фармацевтически приемлемым солям.

[00158] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к комплексу, включающему GCN2 и ингибитор.

4. Общие методики получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

[00159] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить или выделить по синтетическим и/или полусинтетическим методикам, известным специалистам в данной области техники для получения аналогичных соединений и по методикам, подробно описанным в примерах в настоящем изобретении.

[00160] На приведенных ниже схемах приведены конкретная защитная группа ("PG"), отщепляющаяся группа ("LG") или условия превращения и специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что другие защитные группы, отщепляющиеся группы и условия превращения также являются подходящими и входят

в объем настоящего изобретения. Такие группы и превращения подробно описаны с публикации March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999 и Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

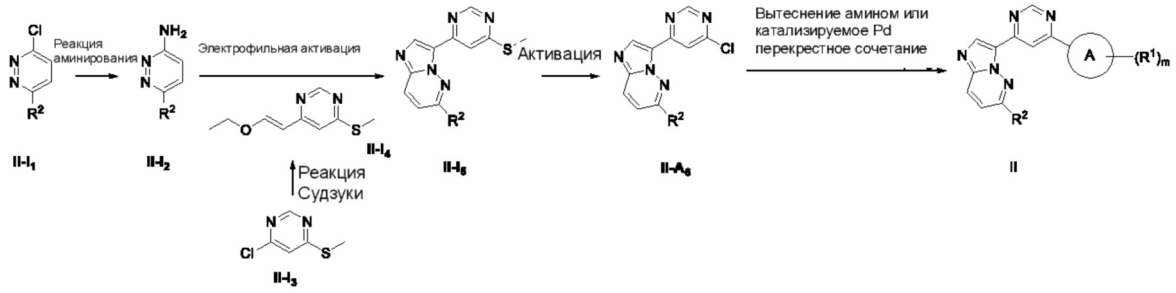
[00161] При использовании в настоящем изобретении выражение "отщепляющаяся группа" (LG) включает, но не ограничивается только ими, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, йодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), diazonium и т.п.

[00162] При использовании в настоящем изобретении выражение "защитная группа кислорода" включает, например, защитные группы карбонила, защитные группы гидроксила и т.п. Защитные группы гидроксила хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Примеры подходящих защитных групп гидроксила включают, но не ограничиваются только ими, сложноэфирные, простые аллилэфирные, простые эфирные, простые силилэфирные, простые алкилэфирные, простые арилалкилэфирные и простые алкоксиалкилэфирные. Примеры таких сложноэфирныех групп включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалат (триметилацетил), кротонат, 4-метокси-кротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких силиловых простых эфирных групп включают триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и другие триалкилсилиловые простые эфирные группы. Алкиловые простые эфирные группы включают метил, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, тритил, трет-бутил, аллил и аллилоксикарбониловые простые эфирные группы или производные. Алкоксиалкиловые простые эфирные группы включают ацетали, такие как метоксиметил, метилтиометил, (2-метоксиэтокси)метил, бензилоксиметил, бета-(триметилсилил)этоксиметил и тетрагидропираниловые простые эфирные группы. Примеры арилалкиловых простых эфирных групп включают бензил, п-метоксибензил-(MPM), 3,4-диметоксибензил, О-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил и 2- и 4-пиколил.

[00163] Защитные группы аминогруппы хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Подходящие защитные группы аминогруппы включают, но не ограничиваются только ими, арилалкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и т.п. Примеры таких групп включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), этоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксикарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил-(Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и т.п.

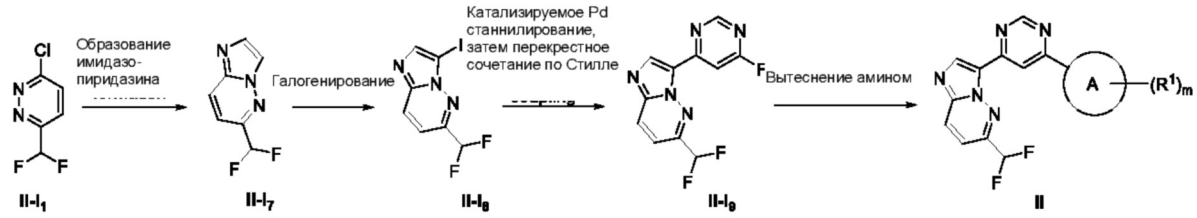
[00164] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемами 1-17, приведенными ниже:

[00165] Схема 1: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



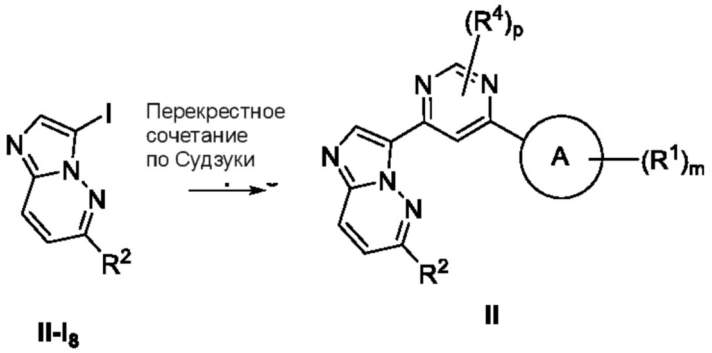
[00166] На приведенной выше схеме 1 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00167] Схема 2: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^2 означает -CHF_2, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



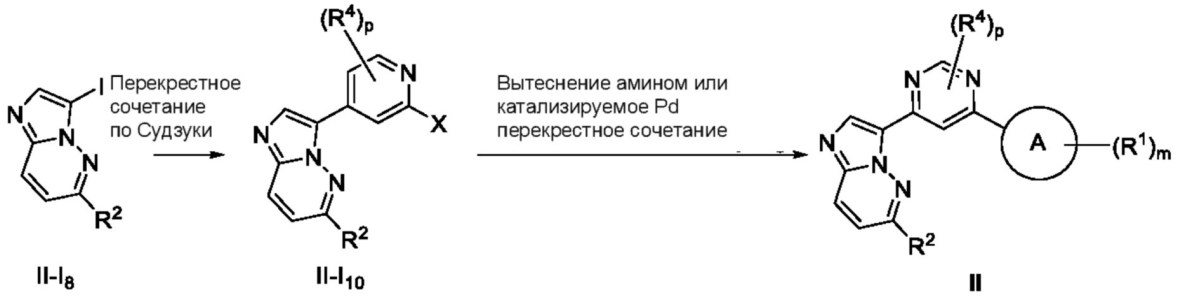
[00168] На приведенной выше схеме 2 каждое кольцо A, R^1 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00169] Схема 3: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



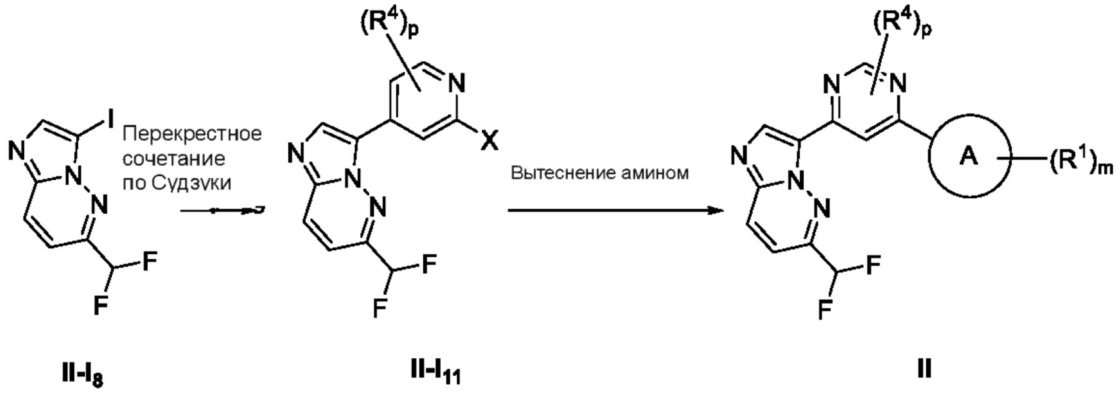
[00170] На приведенной выше схеме 3 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00171] Схема 4: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо A представляет собой пиридин, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



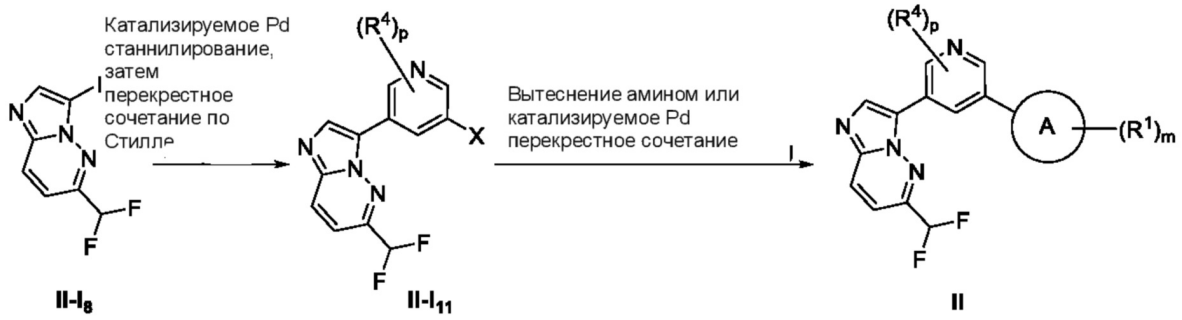
[00172] На приведенной выше схеме 4 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00173] Схема 5: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



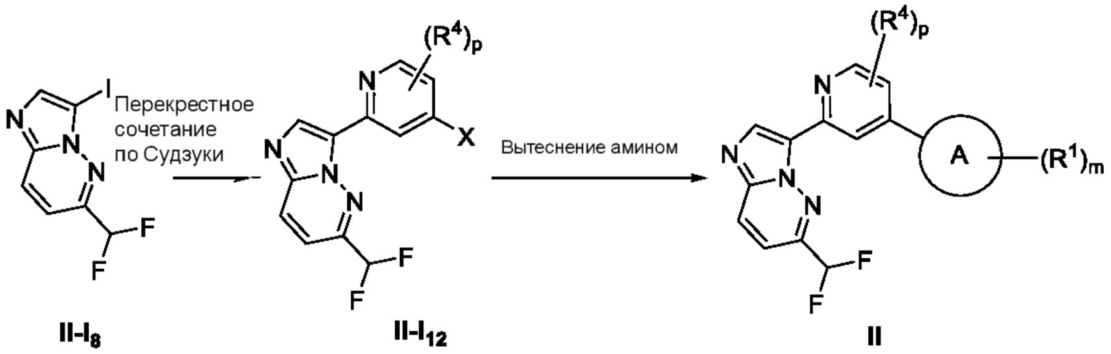
[00174] На приведенной выше схеме 5 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00175] Схема 6: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



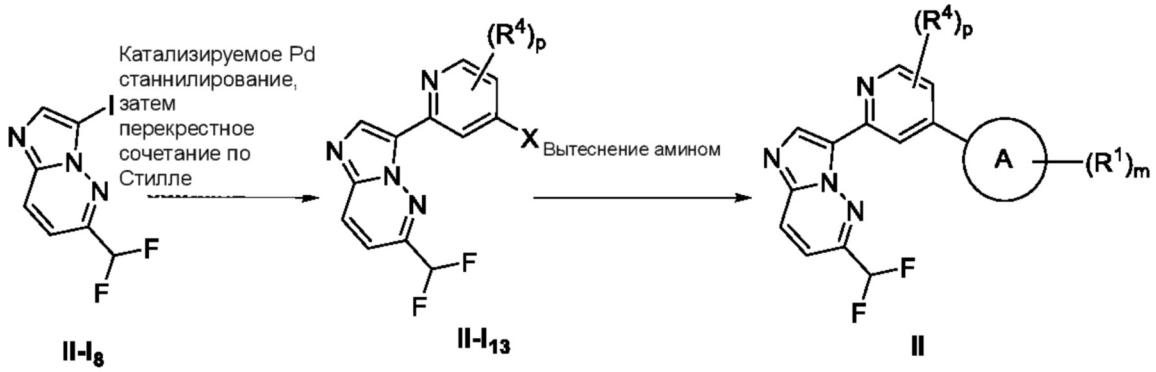
[00176] На приведенной выше схеме 6 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00177] Схема 7: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



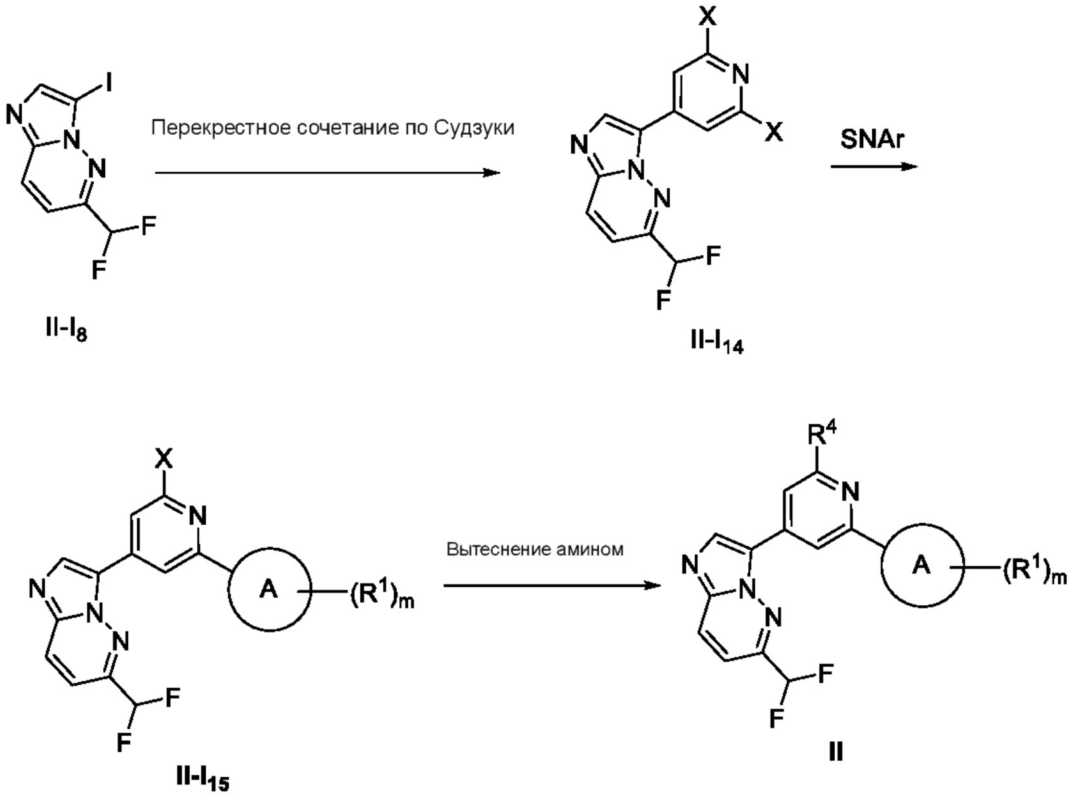
[00178] На приведенной выше схеме 7 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00179] Схема 8: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



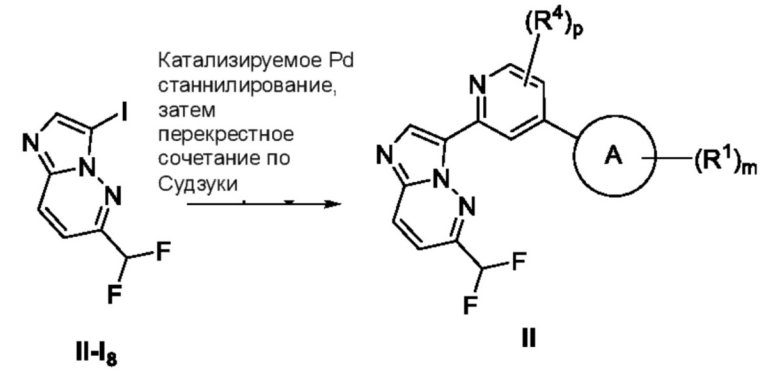
[00180] На приведенной выше схеме 8 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00181] Схема 9: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



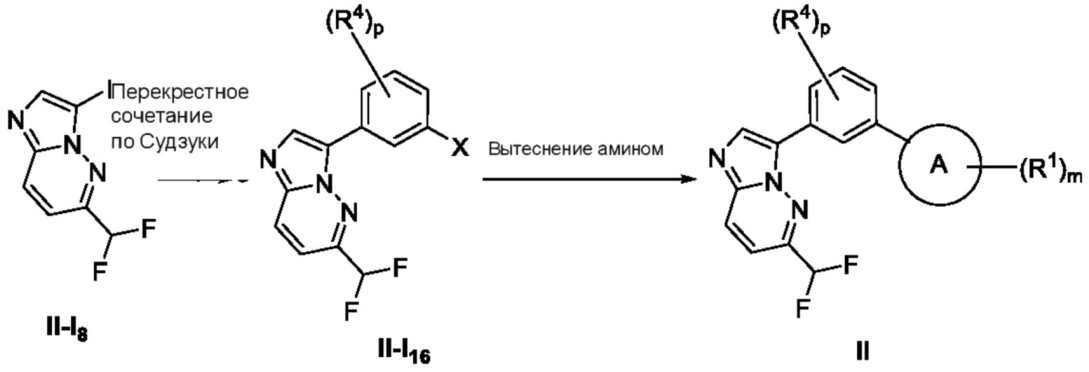
[00182] На приведенной выше схеме 9 каждое кольцо A, R^1, R^4 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00183] Схема 10: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает -CHF_2, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



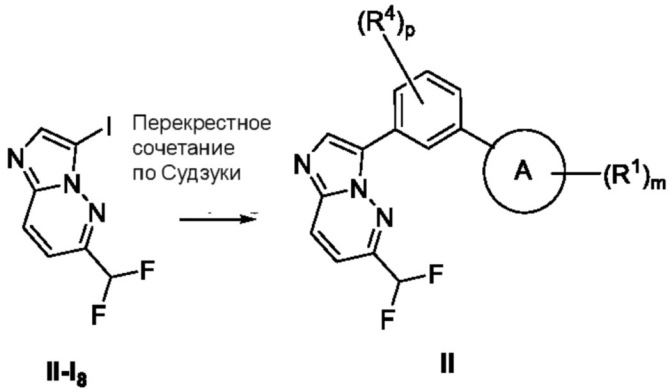
[00184] На приведенной выше схеме 10 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00185] Схема 11: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой фенил, R^2 означает -CHF_2, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



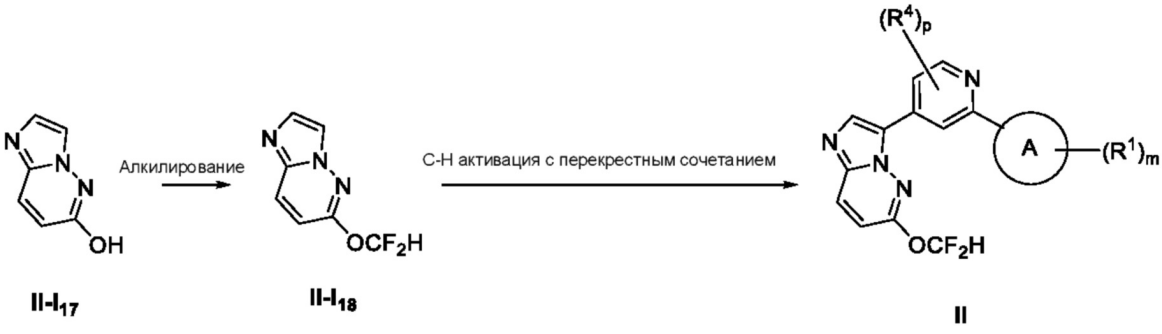
[00186] На приведенной выше схеме 11 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00187] Схема 12: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой фенил, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



[00188] На приведенной выше схеме 12 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00189] Схема 13: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-OCF_2H$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.

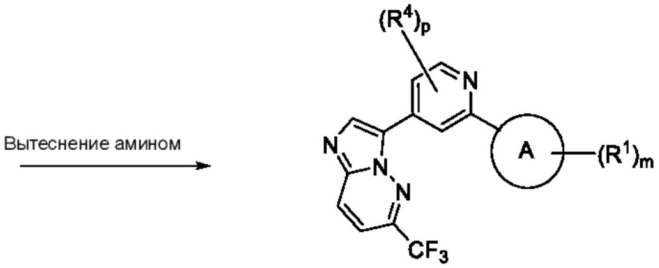


[00190] На приведенной выше схеме 13 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00191] Схема 14: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CF_3$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



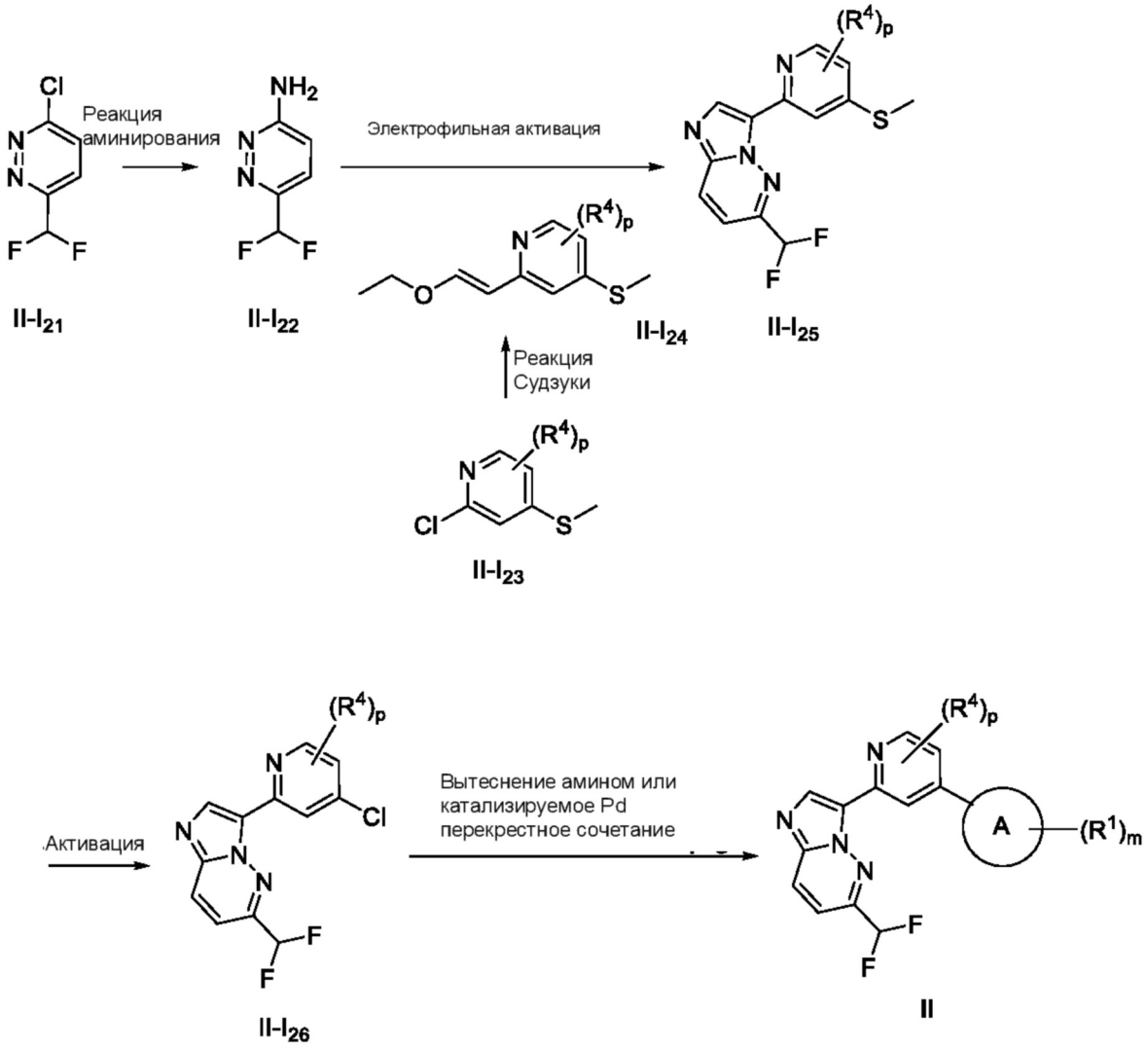
II-I19 **II-I20**



II

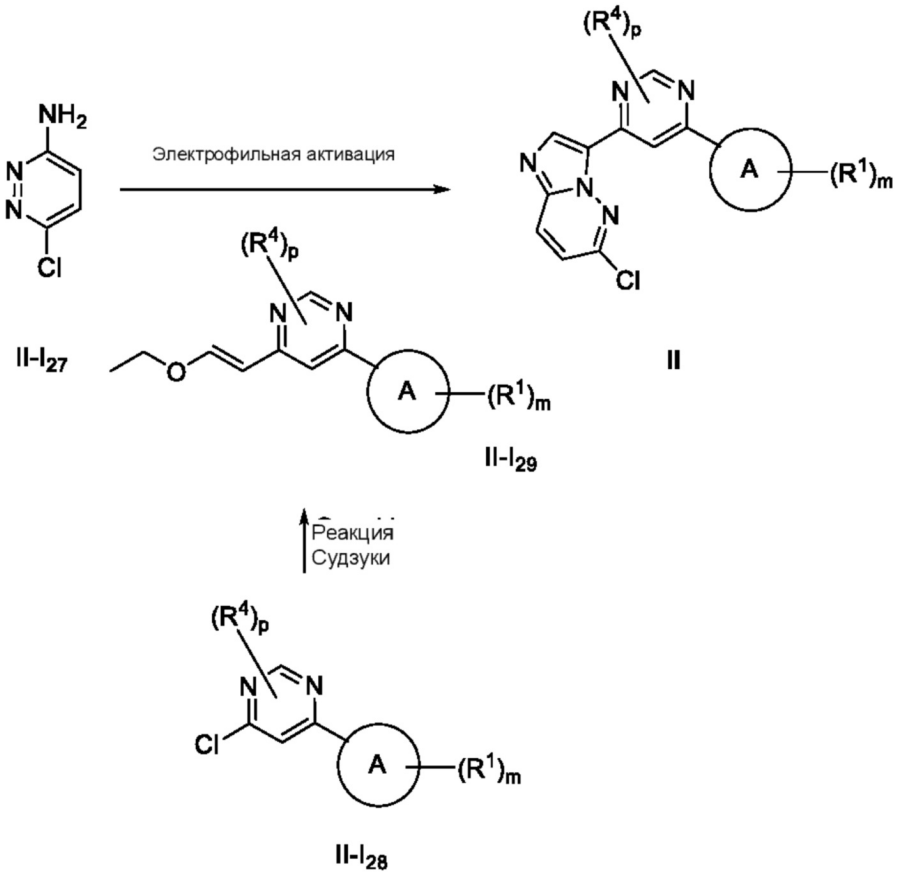
[00192] На приведенной выше схеме 14 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00193] Схема 15: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^2 означает $-CHF_2$, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



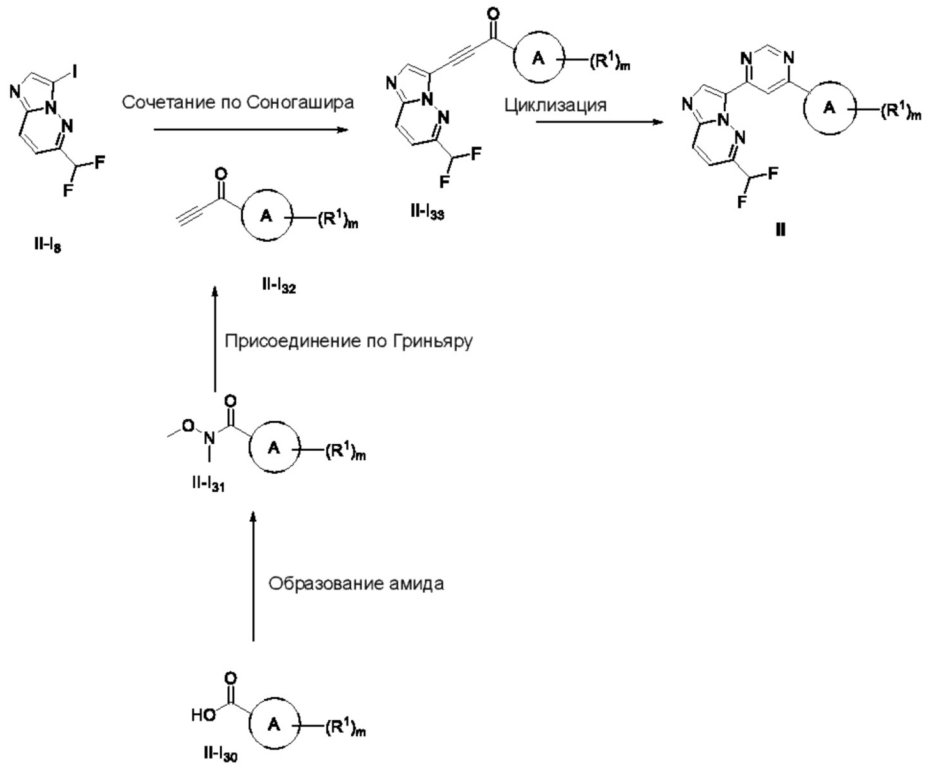
[00194] На приведенной выше схеме 15 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00195] Схема 16: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^2 означает -Cl, R^3 означает водород, n равно 1 и q равно 1.



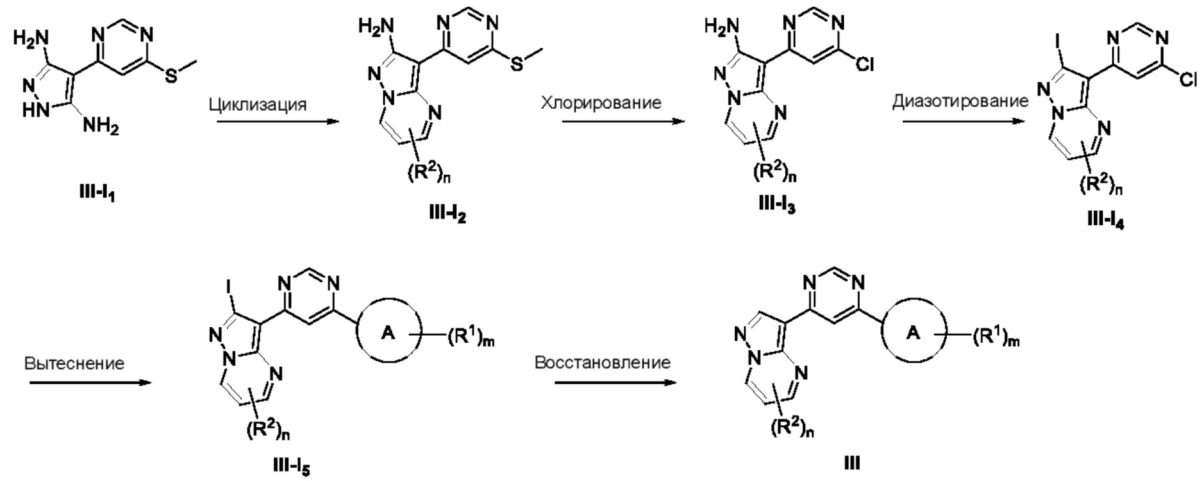
[00196] На приведенной выше схеме 16 каждое кольцо A, R^1, R^4, m и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00197] Схема 17: Общая схема получения соединений формулы II, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^2 означает -CHF_2, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



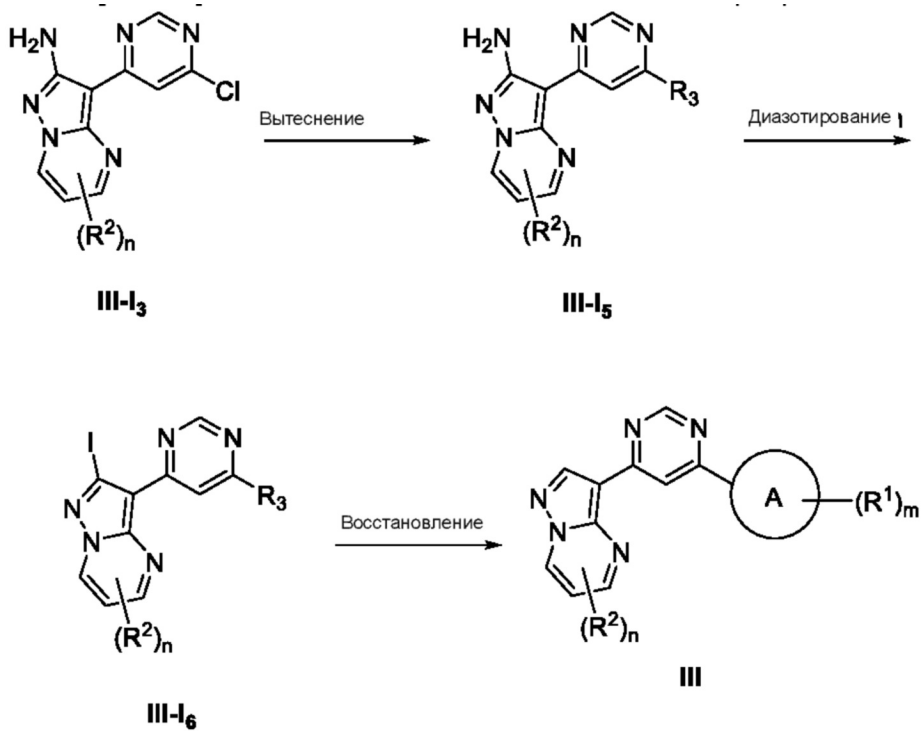
[00198] На приведенной выше схеме 17 каждое кольцо A, R^1 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00199] Схема 18: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, связанный с бициклическим ядром в положении 4, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



[00200] На приведенной выше схеме 18 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00201] Схема 19: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, связанный с бициклическим ядром в положении 4, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



III-I3 III-I5 III-I6 III III-I4 III-I7 III

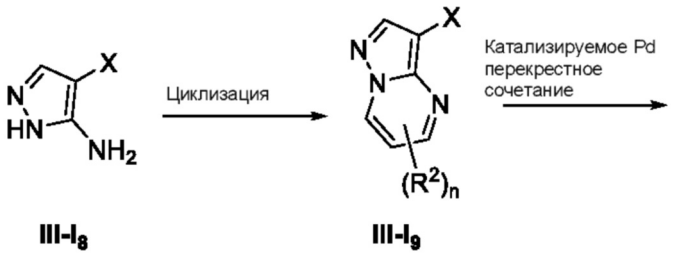
[00202] На приведенной выше схеме 19 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00203] Схема 20: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, связанный с бициклическим ядром в положении 4, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.

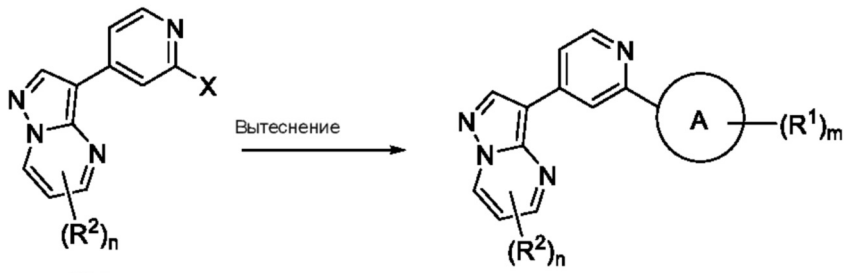
[00204] На приведенной выше схеме 20 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем

изобретении.

[00205] Схема 21: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиридин, связанный с бициклическим ядром в положении 4, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



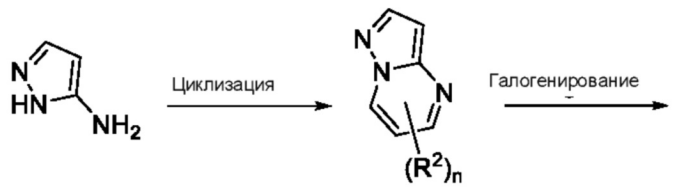
III-I_8 III-I_9



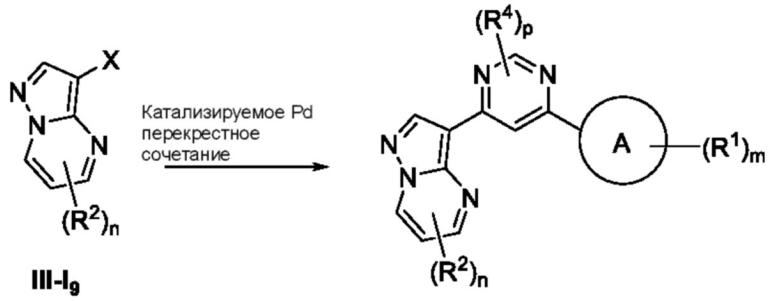
III-I_{10} III

[00206] На приведенной выше схеме 21 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00207] Схема 22: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород и q равно 1.



III-I_{11} III-I_{12}

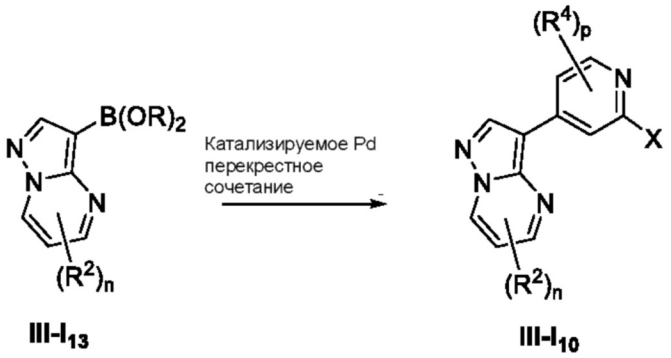


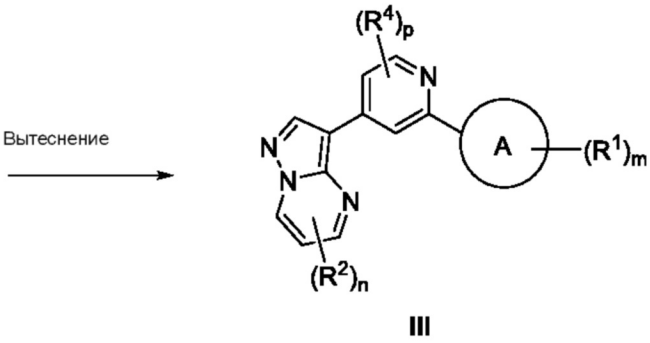
III-I_9 III

[00208] На приведенной выше схеме 22 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4, m, n и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем

изобретении.

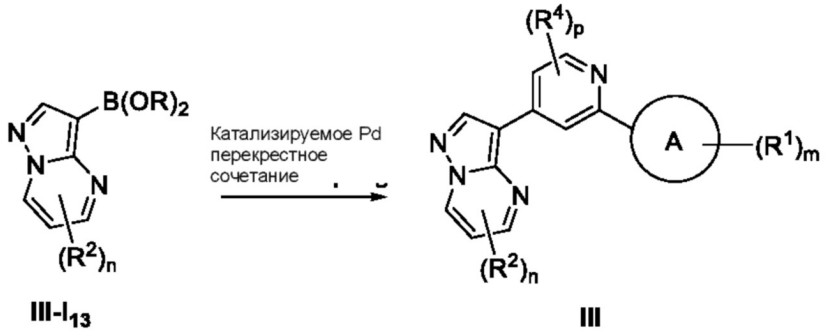
[00209] Схема 23: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиридин-4-ил, дополнительно замещенный в положении 2, R^3 означает водород и q равно 1.





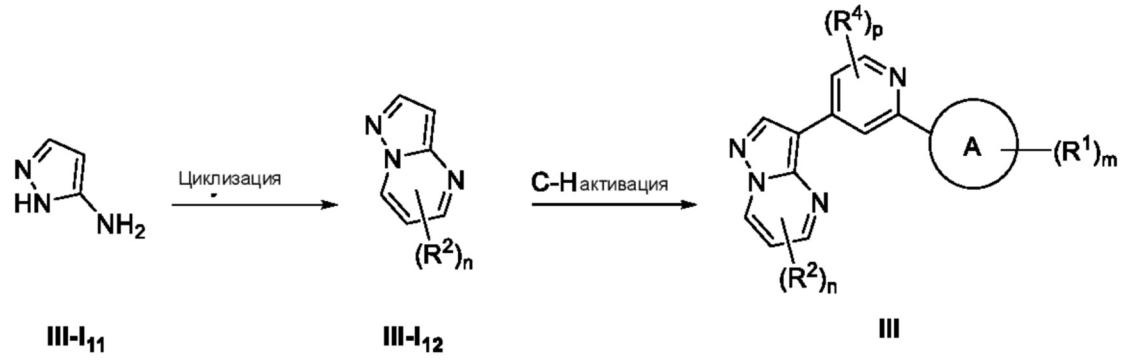
[00210] На приведенной выше схеме 23 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4, m, n и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00211] Схема 24: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиридин, введенный по реакции перекрестного сочетания, R^3 означает водород и q равно 1.



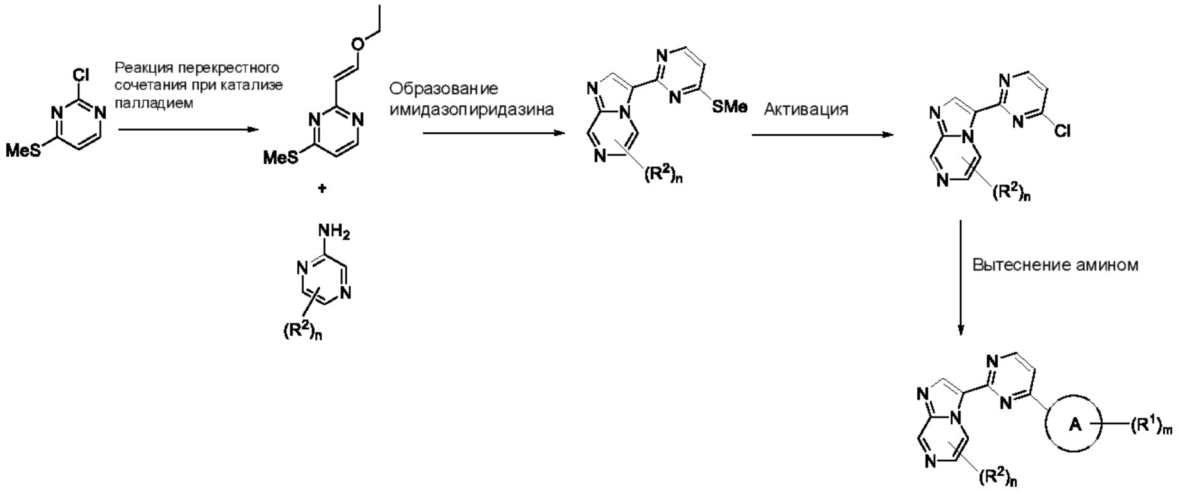
[00212] На приведенной выше схеме 24 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4, m, n и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00213] Схема 25: Общая схема получения соединений формулы III, в которой кольцо C представляет собой пиридин, введенный путем активации C-H, R^3 означает водород и q равно 1.



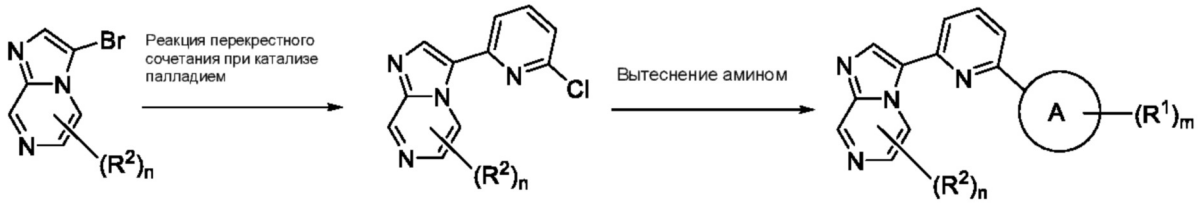
[00214] На приведенной выше схеме 25 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4, m, n и p является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00215] Схема 26: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



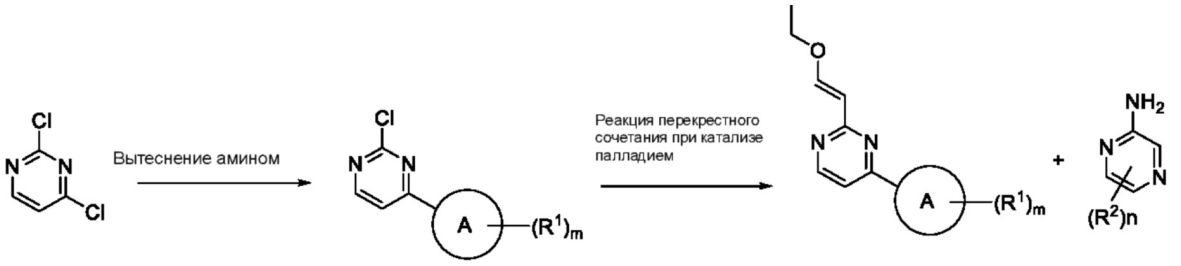
[00216] На приведенной выше схеме 26 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00217] Схема 27: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



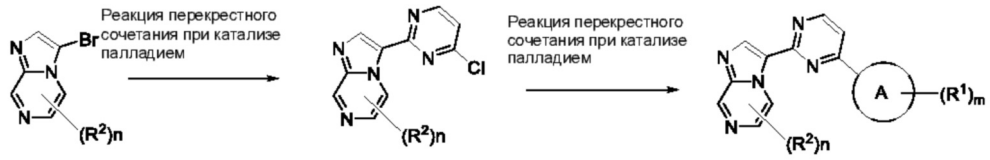
[00218] На приведенной выше схеме 27 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00219] Схема 28: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



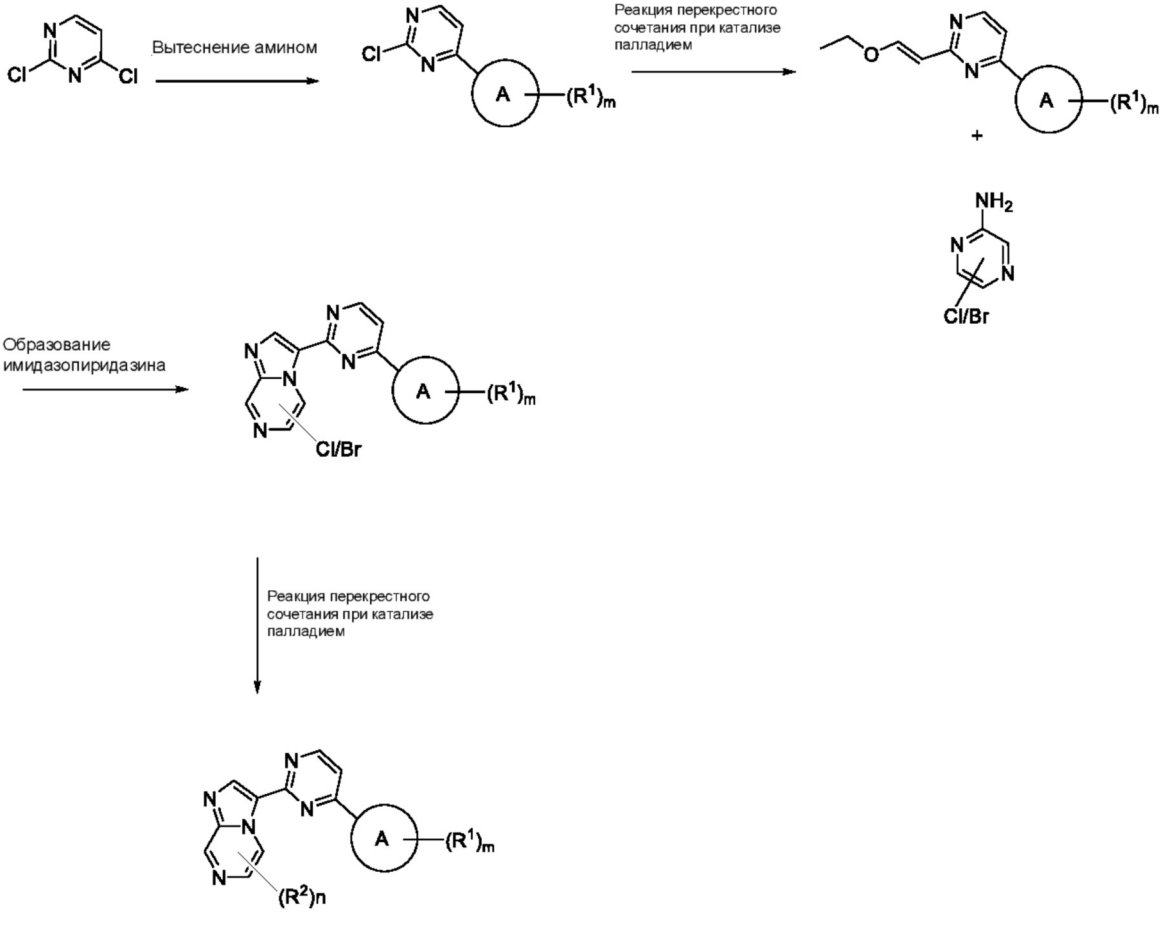
[00220] На приведенной выше схеме 28 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00221] Схема 29: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



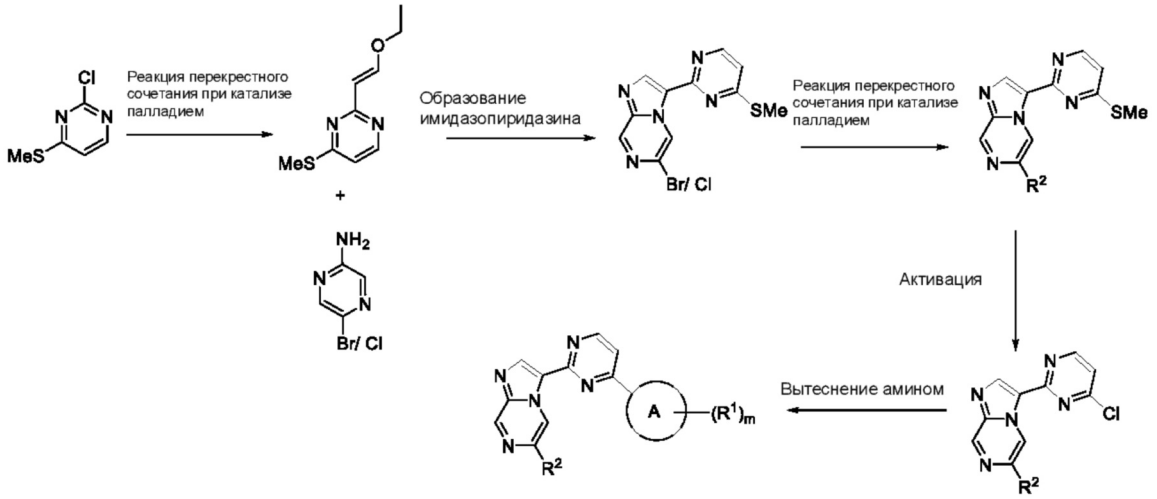
[00222] На приведенной выше схеме 29 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00223] Схема 30: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, p равно 1 и q равно 1.



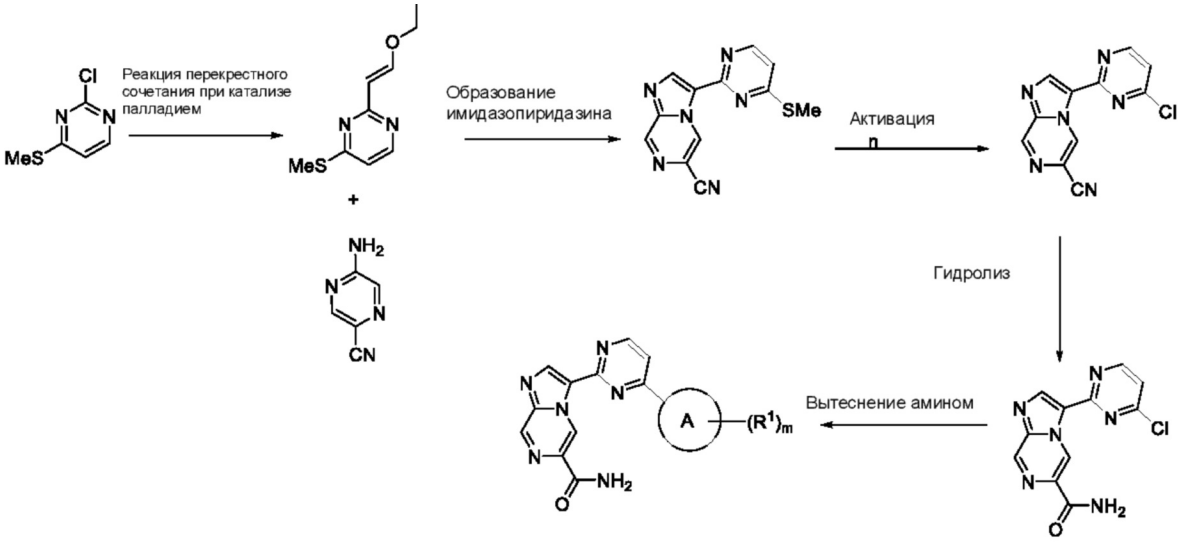
[00224] На приведенной выше схеме 30 каждое кольцо A, R^1, R^2, m и n является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00225] Схема 31: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



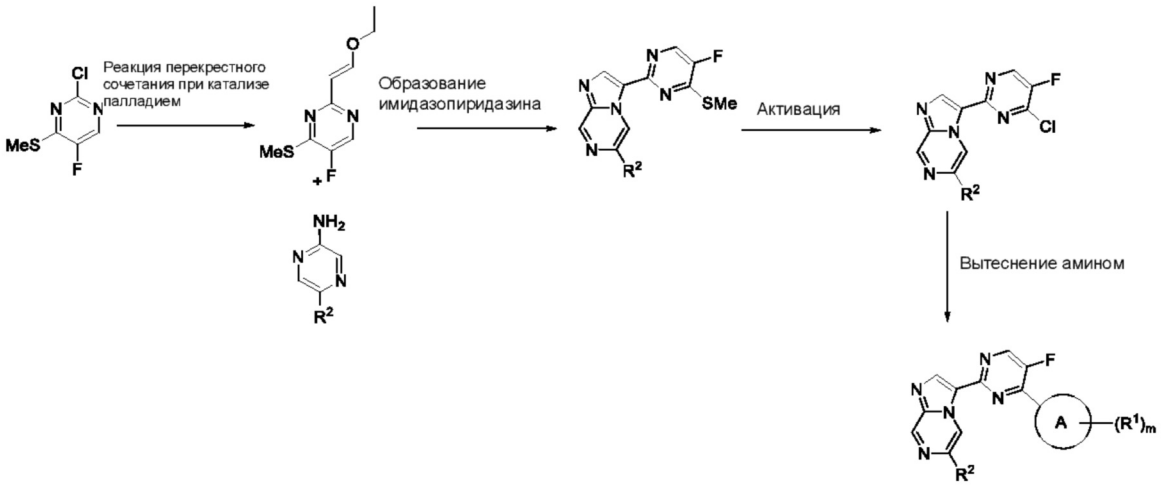
[00226] На приведенной выше схеме 31 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00227] Схема 32: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^2 означает $-C(O)NH_2$, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



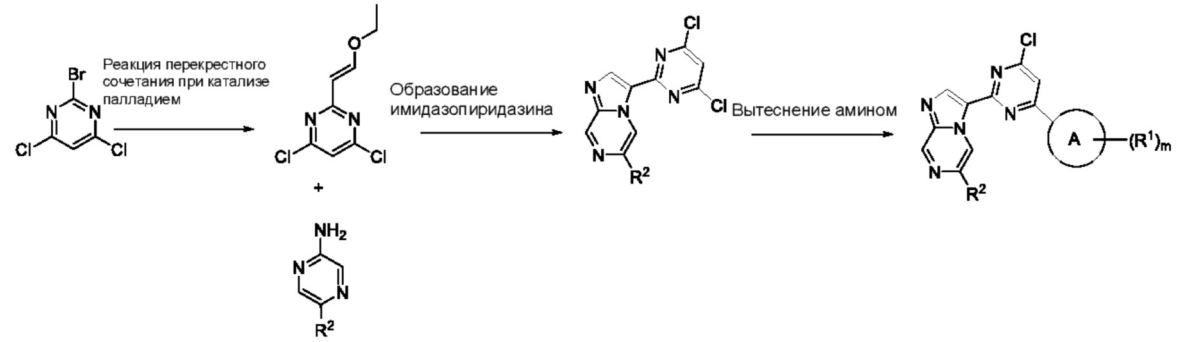
[00228] На приведенной выше схеме 32 каждое кольцо A, R^1 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00229] Схема 33: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой 5-фторпиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



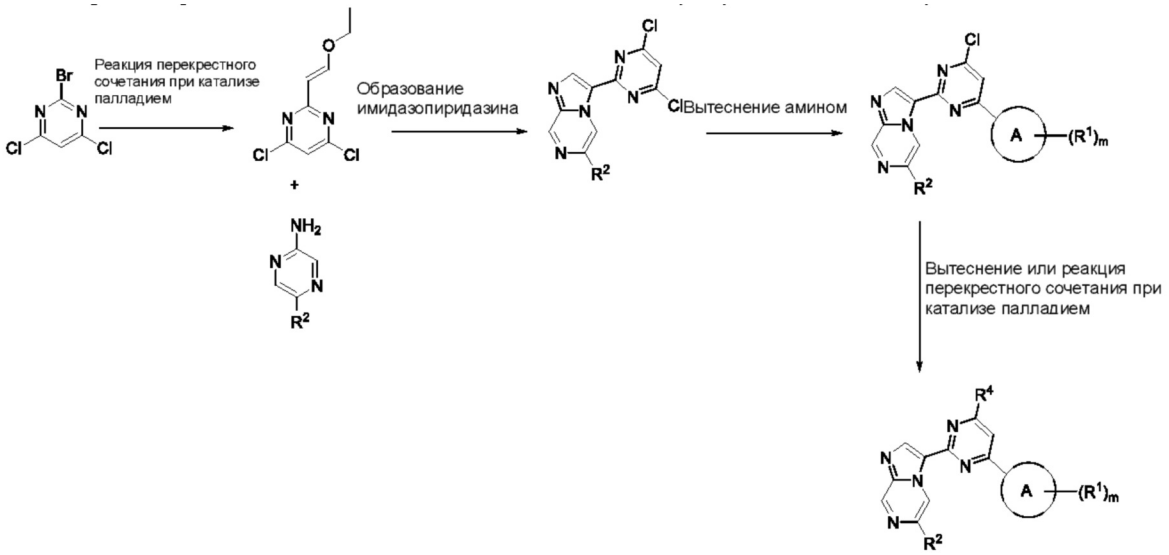
[00230] На приведенной выше схеме 33 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00231] Схема 34: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой 6-хлорпиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



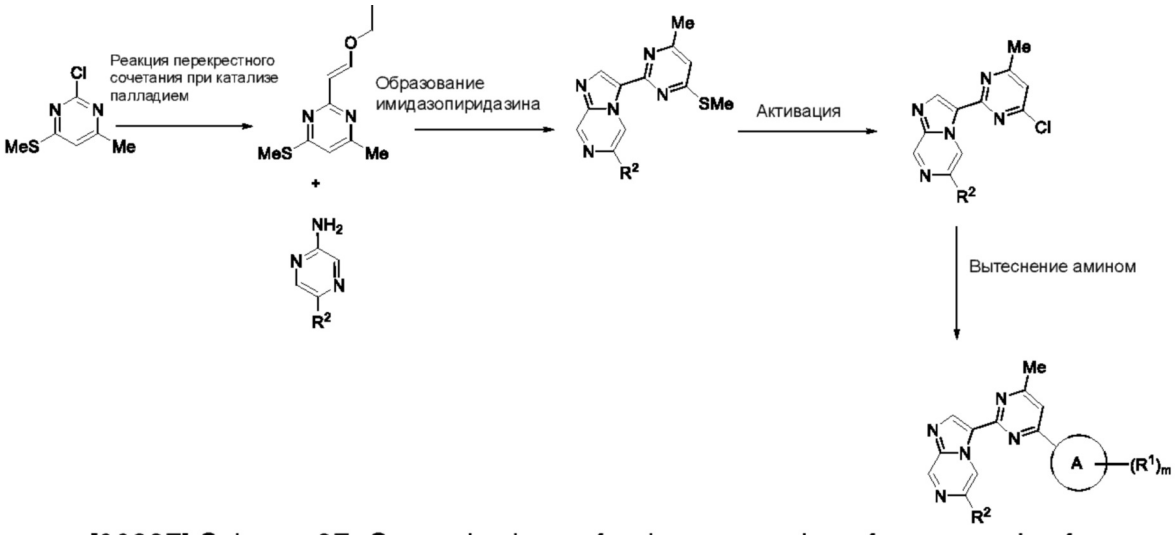
[00232] На приведенной выше схеме 34 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00233] Схема 35: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой 6-замещенный пиримидин, R^3 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



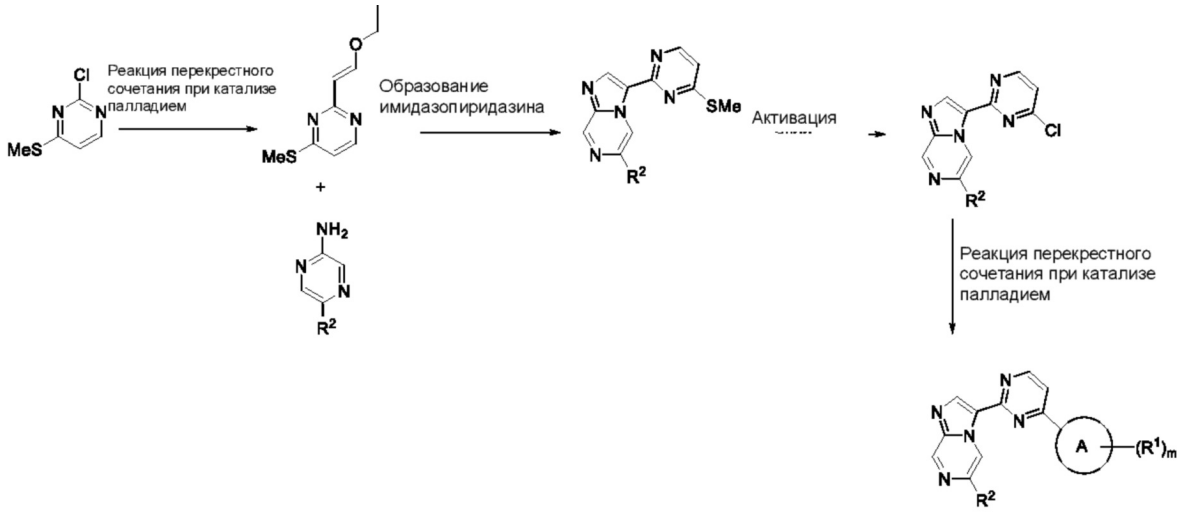
[00234] На приведенной выше схеме 35 каждое кольцо A, R^1, R^2, R^4 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00235] Схема 36: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой 6-метилпиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает метил, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



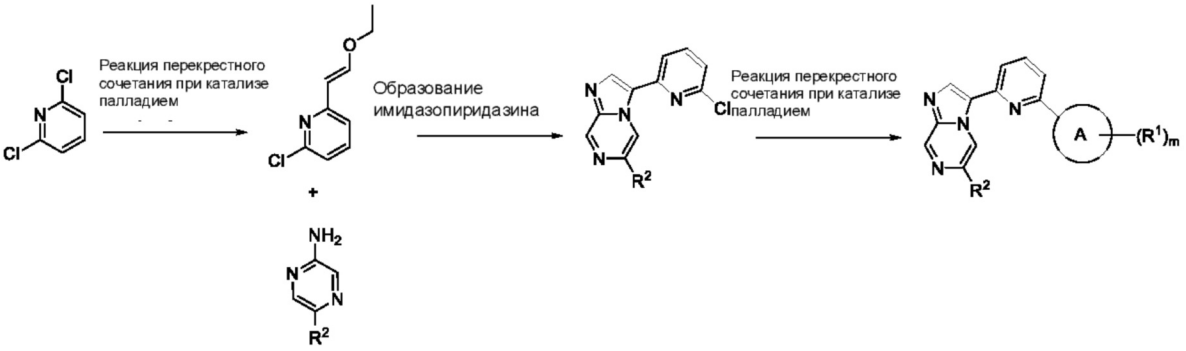
[00236] На приведенной выше схеме 36 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00237] Схема 37: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



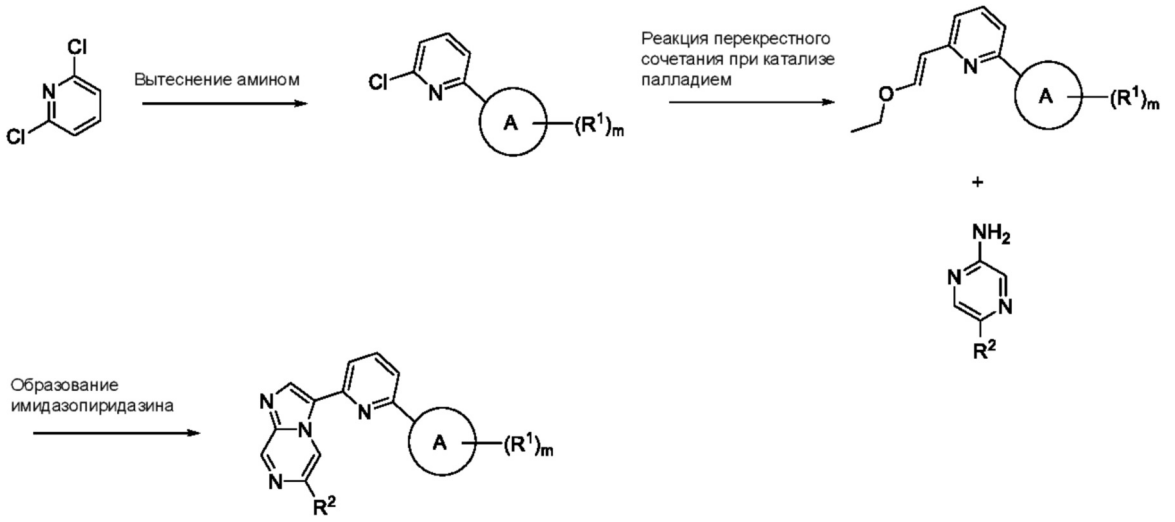
[00238] На приведенной выше схеме 37 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00239] Схема 38: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



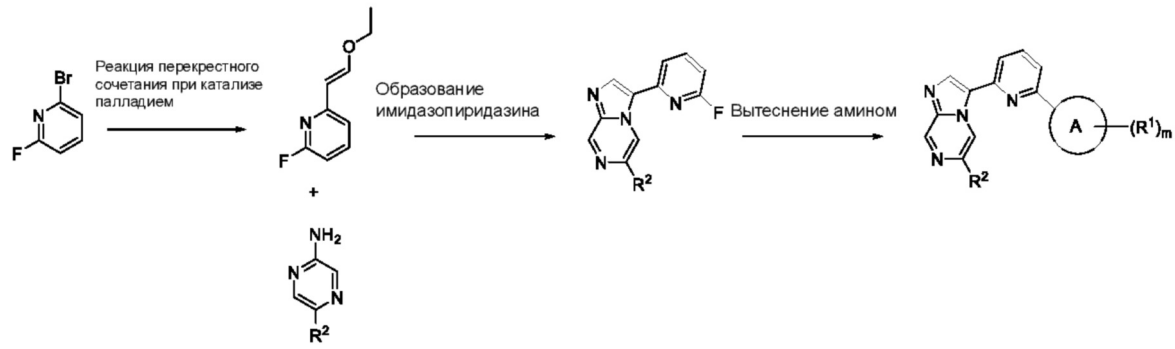
[00240] На приведенной выше схеме 38 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00241] Схема 39: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



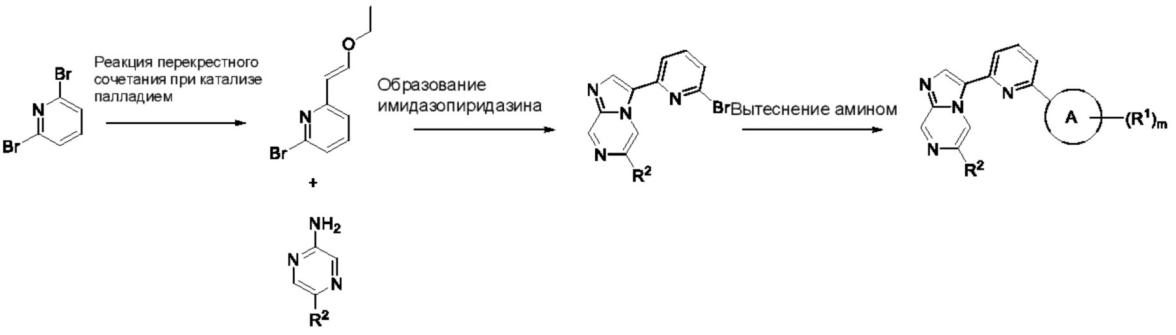
[00242] На приведенной выше схеме 39 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00243] Схема 40: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



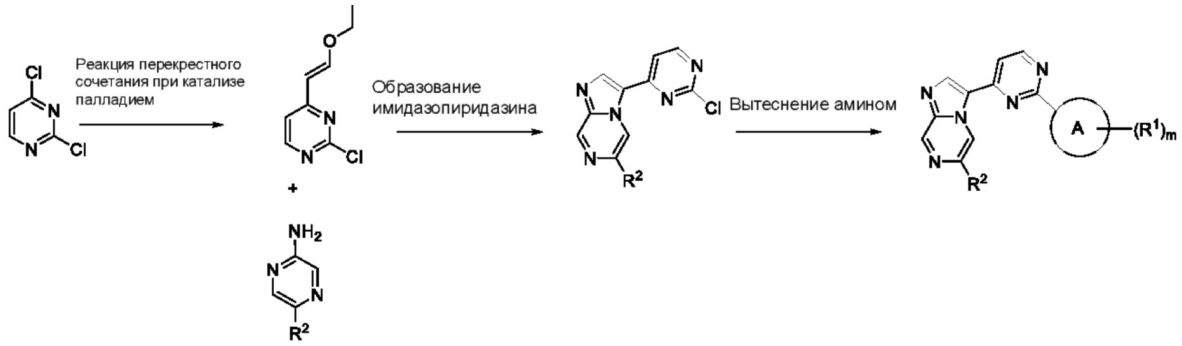
[00244] На приведенной выше схеме 40 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00245] Схема 41: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



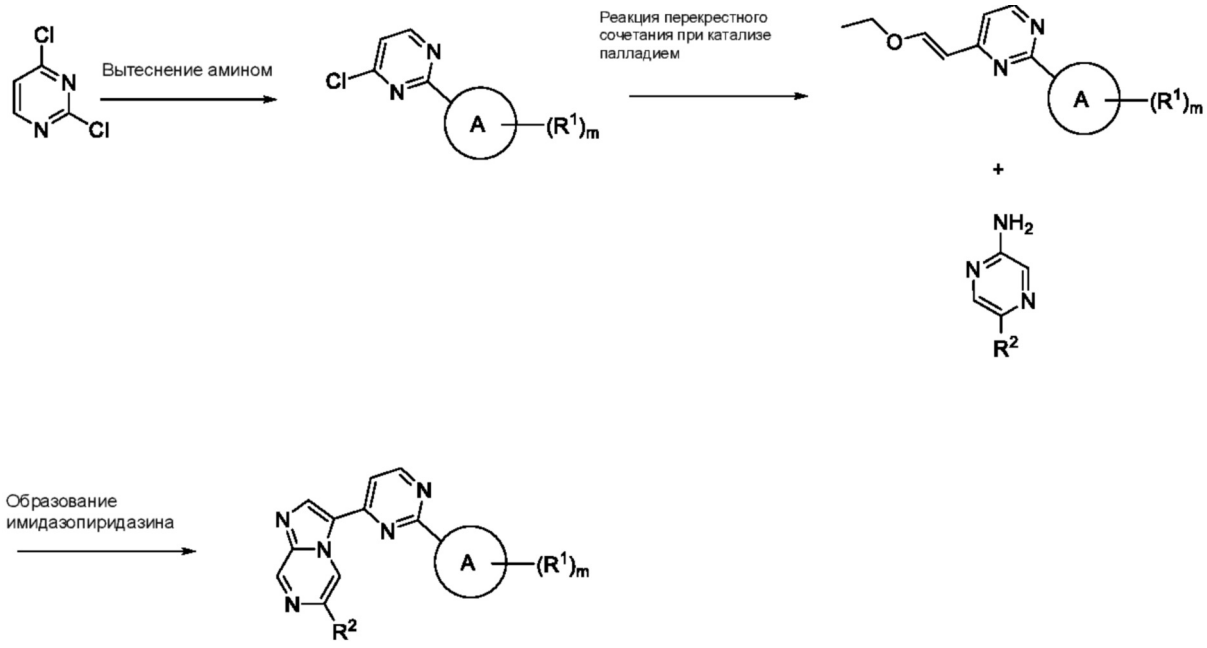
[00246] На приведенной выше схеме 41 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00247] Схема 42: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



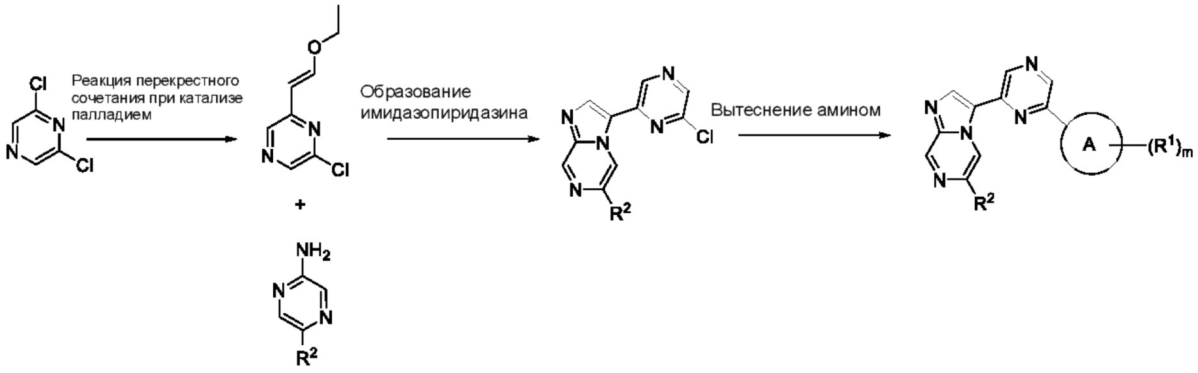
[00248] На приведенной выше схеме 42 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00249] Схема 43: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



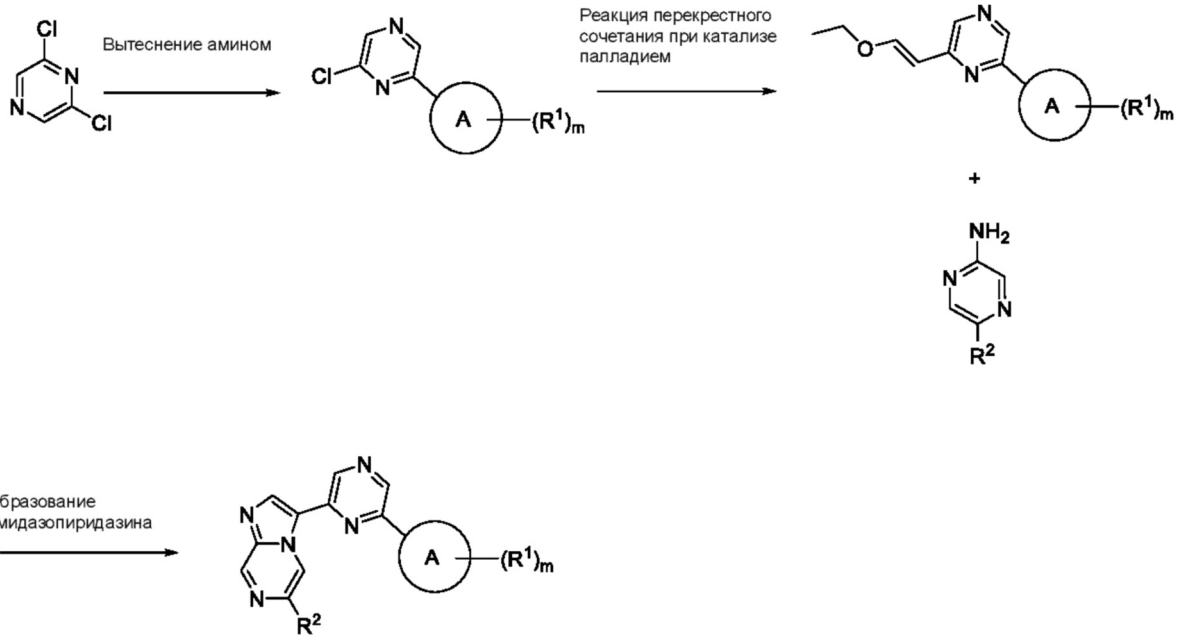
[00250] На приведенной выше схеме 43 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00251] Схема 44: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридазин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



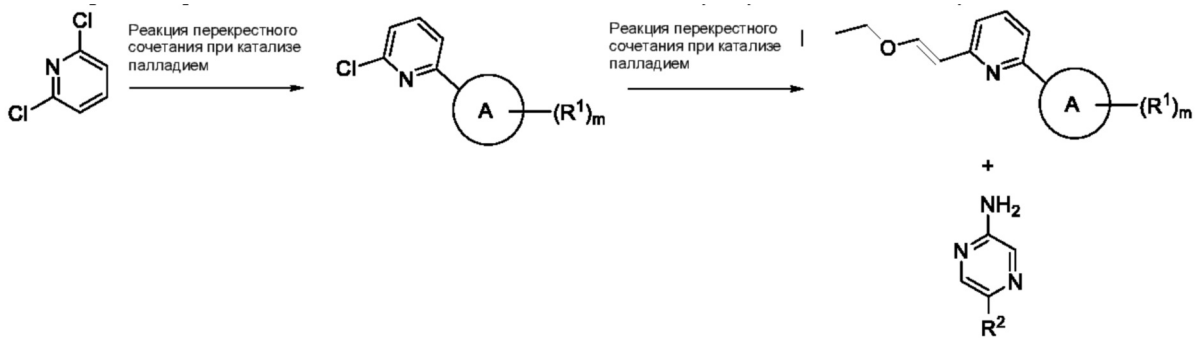
[00252] На приведенной выше схеме 44 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

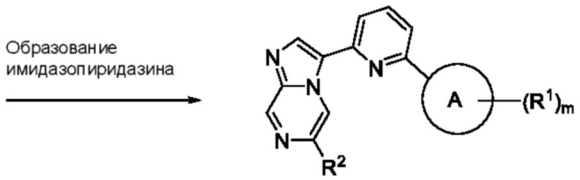
[00253] Схема 45: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридазин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



[00254] На приведенной выше схеме 45 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

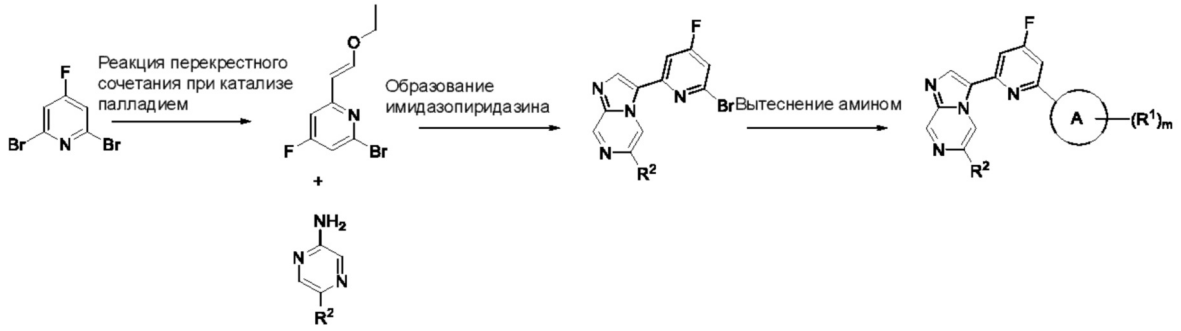
[00255] Схема 46: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.





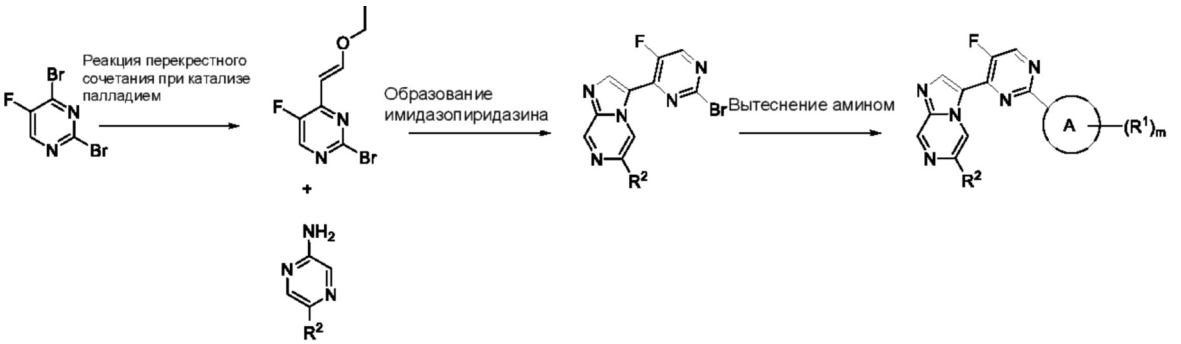
[00256] На приведенной выше схеме 46 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00257] Схема 47: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиридин, R^3 означает водород, R^4 означает фтор, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



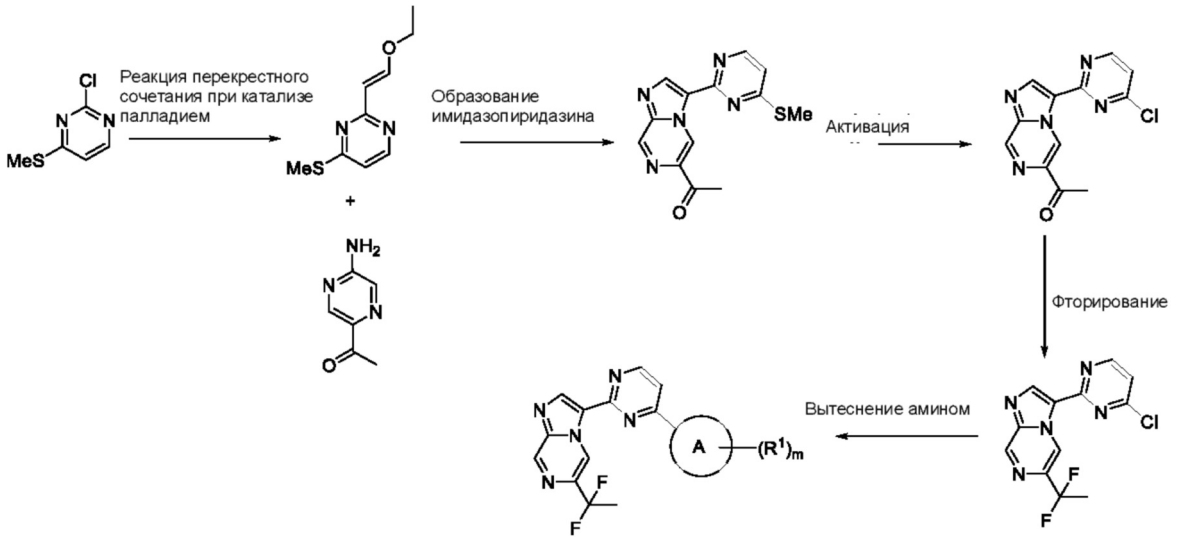
[00258] На приведенной выше схеме 47 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00259] Схема 48: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^3 означает водород, R^4 означает фтор, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



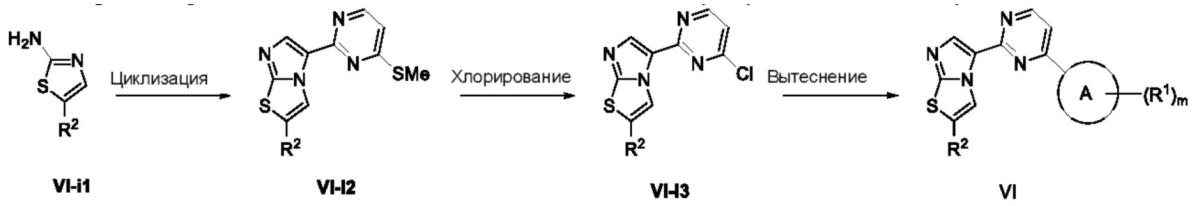
[00260] На приведенной выше схеме 48 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00261] Схема 49: Общая схема получения соединений формулы IV, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, R^2 означает $-CF_2CH_3$, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



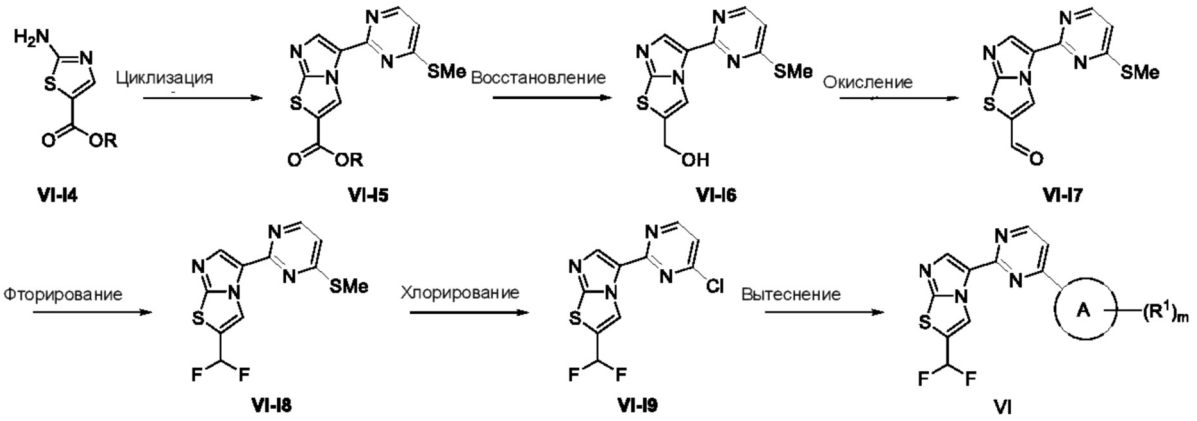
[00262] На приведенной выше схеме 49 каждое кольцо A, R^1 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00263] Схема 50: Общая схема получения соединений формулы V, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, связанный с бициклическим ядром в положении 2, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



[00264] На приведенной выше схеме 50 каждое кольцо A, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00265] Схема 51: Общая схема получения соединений формулы V, в которой кольцо C представляет собой пиримидин, связанный с бициклическим ядром в положении 2, R^2 означает $-CF_2H$, R^3 означает водород, R^4 означает водород, n равно 1, p равно 1 и q равно 1.



[00266] На приведенной выше схеме 51 каждое кольцо A, R^1 и m является таким, как определено выше и ниже и в классах подклассах, описанных в настоящем изобретении.

[00267] Специалист в данной области техники должен понимать, что соединения формулы I - V могут содержать один или большее количество стереоцентров и могут содержаться в виде рацемической смеси или смеси диастереоизомеров. Специалист в данной области техники также должен понимать, что в данной области техники известно много методик разделения изомеров и получения стереохимически обогащенных или стереохимически чистых изомеров этих соединений, включая, но не ограничиваясь только ими, HPLC, хиральную HPLC, фракционную кристаллизацию стереоизомерных солей, кинетическое ферментативное разделение (например, с помощью липазы или эстеразы, выделенной из грибов, бактерий или животных) и образование ковалентных диастереоизомерных производных с использованием энантиомерно обогащенного реагента.

[00268] Специалист в данной области техники должен понимать, что разные функциональные группы, содержащиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как алифатические группы, спиртовые, карбоксильные, сложноэфирные, амидные, альдегидные, галогенидные и нитрильные можно подвергнуть взаимопревращению по методикам, хорошо известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими восстановление, окисление, этерификацию, гидролиз, частичное окисление, частичное восстановление, галогенирование, дегидратацию, частичную гидратацию и гидрирование. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для таких взаимопревращений может потребоваться одна или большее количество указанных выше методик и некоторые методики синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны ниже в разделе примеров.

5. Применение, приготовление и введение

a. Фармацевтически приемлемые композиции

[00269] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Количество соединения в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования протеинкиназы GCN2 или ее мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое

эффективно для измеримого ингибирования протеинкиназы GCN2 или ее мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, готовят для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, готовят для перорального введения пациенту.

[00270] Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00271] Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель" означает нетоксичный носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым оно приготовлено. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или разбавители, которые можно использовать в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00272] "Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое после введения реципиенту способно, прямо или косвенно, образовывать соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его ингибирующий активный метаболит или остаток.

[00273] При использовании в настоящем изобретении термин "его ингибирующий активный метаболит или остаток" означает, что его метаболит или остаток также представляет собой ингибитор протеинкиназы GCN2 или его мутант.

[00274] Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисуставной, надчревной, интратекальной, внутрипеченочной, проводимой в пораженные ткани и внутричерепной инъекции или инфузии. Предпочтительно, если композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекции композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, могут представлять собой водную или масляную суспензия. Эти суспензии можно готовить по методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00275] Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицериды, применимы для приготовления форм для инъекции, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, их полиоксиэтилированные производные. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать обладающий длинной цепью спиртовый разбавитель или диспергирующее средство, такое как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно использующиеся поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans, и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также можно использовать для приготовления.

[00276] Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь только ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблетки для перорального применения, обычно использующиеся носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсулы обычные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения необходимы водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также можно добавлять некоторые подсластители, вкусовые или окрашивающие агенты.

[00277] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде суппозиториев для ректального введения. Их можно получить путем смешивания средства с подходящим нераздражающим инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00278] Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить местно, в особенности если мишень для лечения включает участки или органы, легко доступные с помощью местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Подходящие местные препараты легко приготовить для каждого из этих участков или органов.

[00279] Местное применение для нижних отделов желудочно-кишечного тракта можно провести с помощью препарата ректального суппозитория (см. выше) или подходящего препарата для клизмы. также можно использовать местные-чрескожные пластыри.

[00280] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно готовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве носителей. Носители для местного введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно готовить в виде подходящей примочки или крема,

содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00281] Для применения в офтальмологии предложенные фармацевтически приемлемые композиции можно готовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом с отрегулированным pH стерильном физиологическом растворе или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом с отрегулированным pH стерильном физиологическом растворе с использованием или без использования консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, для применения в офтальмологии фармацевтически приемлемые композиции можно готовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

[00282] Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят по методикам, хорошо известным в области приготовления фармацевтических препаратов и их можно приготовить в виде растворов в физиологическом растворе, используя бензиловый спирт или других подходящие консерванты, стимуляторы всасывания для увеличения биодоступности, фторзамещенные углеводороды, и/или другие обычные солюбилизирующие или диспергирующие агенты.

[00283] Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят для перорального введения. Такие препараты можно вводить с пищей или без пищи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят с пищей.

[00284] Количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которое можно объединить с материалами носителя для получения композиции в виде одной дозированной формы меняется в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, конкретного режима введения. Предложенные композиции предпочтительно следует готовить так, чтобы пациенту, получающему эти композиции, можно было вводить дозу ингибитора, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

[00285] Также следует понимать, что конкретные доза и режим лечения любого конкретного пациента зависит от различных факторов, включая активность конкретного использующегося соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинации лекарственных средств и решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося лечению. Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

b. Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00286] Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, обычно применимы для ингибирования активности киназы GCN2.

[00287] Активность соединения, использующегося в настоящем изобретении, в качестве ингибитора GCN2 или ее мутанта можно исследовать in vitro, in vivo или с помощью линии клеток. Исследования in vitro включают исследования, в которых определяют ингибирование фосфорилирующей активности и/или последующие функциональные последствия или ATPase активность активированной GCN2 или ее

мутанта. В альтернативных исследованиях in vitro количественно определяют способность ингибитора связываться с GCN2. Связывание ингибитора можно измерить путем введения в ингибитор радиоактивной метки до связывания, выделения комплекса ингибитор/GCN2 и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно, связывание ингибитора можно определить путем проведения сравнительного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с GCN2, связанной с известными радиолигандами. Подробные условия исследования соединения, использующегося в настоящем изобретении, в качестве ингибитора GCN2 или ее мутанта приведены ниже в примерах.

[00288] При использовании в настоящем изобретении термины "лечение", "лечить" означают обращения, облегчения, задержки начала или подавления прогрессирования заболевания или нарушения или одного или большего количества его симптомов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или большего количества симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно проводить у восприимчивого индивидуума до начала симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их рецидива.

[00289] Предложенные соединения являются ингибиторами одной или большего количества GCN2 и поэтому применимы для лечения одного или большего количества нарушений, связанных с активностью GCN2. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредуемого GCN2 нарушения, включающему стадию введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

[00290] При использовании в настоящем изобретении термины "опосредуемые GCN2" нарушения, заболевания и/или патологические состояния при использовании в настоящем изобретении означает любое заболевание или другое болезнетворное патологическое состояние, для которого известно, что играют роль GCN2 или ее мутант. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или ослаблению тяжести одного или большего количества заболеваний, для которых известно, что играют роль GCN2 или ее мутант.

[00291] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или большего количества нарушений, заболеваний и/или патологических состояний, где нарушение, заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, включающей воспалительные патологические состояния, иммунологические патологические состояния, аутоиммунные патологические состояния, аллергические патологические состояния, ревматические патологические состояния, тромбические патологические состояния, рак, инфекции, нейродегенеративные заболевания, дегенеративные заболевания, нейровоспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические патологические состояния.

[00292] В некоторых вариантах осуществления рак, подвергающийся лечению, представляет собой со́лидную опухоль или опухоль крови и иммунной системы.

[00293] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой со́лидную опухоль, где со́лидная опухоль происходит из группы опухолей эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта,

лимфатической системы, желудка, гортани, костей, включая хондросаркому и саркому Юинга, зародышевых клеток, включая опухоли эмбриональной ткани, и/или легких, выбранную из группы, включающей моноцитарный лейкоз, аденокарциному легких, мелкоклеточные карциномы легких, рак поджелудочной железы, глиобластому, нейрофиброму, ангиосаркому, карциному молочной железы и/или злокачественную меланому.

[00294] В некоторых вариантах осуществления аутоиммунным патологическим состоянием является ревматоидный артрит, системная волчанка, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена или отторжение трансплантата органа.

[00295] В некоторых вариантах осуществления метаболическим патологическим состоянием является диабет.

[00296] В некоторых вариантах осуществления дегенеративным заболеванием является остеоартрит.

[00297] В некоторых вариантах осуществления воспалительным патологическим состоянием является астма, воспалительная болезнь кишечника или гигантоклеточный артериит.

[00298] В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистым заболеванием является ишемическое повреждение.

[00299] В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративным заболеванием является болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственное кровоизлияние в головной мозг с амилоидозом голландского типа, амилоидная ангиопатия головного мозга, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височные слабоумия, болезнь Гентингтона или болезнь Паркинсона.

[00300] В некоторых вариантах осуществления инфекция вызвана лейшманией, микобактериями, включая M. leprae, M. tuberculosis и/или M. avium, плазмодий, вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса или вирус гепатита С.

[00301] Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения, определенного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, или гидрата, или сольвата для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительных патологических состояний, иммунологических патологических состояний, аутоиммунных патологических состояний, аллергических патологических состояний, ревматических патологических состояний, тромбических патологических состояний, рака, инфекций, нейродегенеративных заболеваний, дегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний или метаболических патологических состояний.

с. Комбинированные терапевтические средства

[00302] В зависимости от конкретного патологического состояния или заболевания, подвергающегося лечению, дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения такого патологического состояния, можно вводить в комбинации с соединениями и композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, известны, как "подходящие для заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению".

[00303] В некоторых вариантах осуществления предложенную комбинацию или содержащую ее композицию вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

[00304] Примеры средств комбинаций, предлагаемых в настоящем изобретении,

которые также можно объединять, включают без наложения ограничений: средства лечения болезни Альцгеймера, такие как арицепт® и экселон®; средства лечения HIV, такие как ритонавир; средства лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средства лечения рассеянного склероза (MS), такие как бета-интерферон (например, авонекс® и ребиф®), копаксон® и митоксантрон; средства лечения астмы, такие как албутерол и сингуляр®; средства лечения шизофрении, такие как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и антипаркинсонические средства; средства лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства лечения заболевание печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и факторы роста; средства, которые пролонгируют или улучшают фармакокинетику, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир) и средства лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин.

[00305] В некоторых вариантах осуществления комбинацию терапевтических средств, предлагаемую в настоящем изобретении, или содержащую их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с моноклональными антителами или терапевтической siRNA.

[00306] Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от предложенного комбинированного терапевтического средства, в качестве части многодозового режима. Альтернативно, эти средства могут быть частью одной дозированной формы, смешанной с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в единой композиции. Если вводят в качестве части многодозового режима, эти два активных средства могут быть введены одновременно, последовательно или с промежутком между ними, обычно равным не более 5 ч.

[00307] При использовании в настоящем изобретении термин "комбинированное", "объединенное" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно в отдельны разовых дозированных формах или вместе в одной разовой дозированной форме.

[00308] Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, должно быть не больше, чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительное количество дополнительного терапевтического средства в раскрытых в настоящем изобретении композициях находится в диапазоне примерно от 50% до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного

терапевтически активного средства.

[00309] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы I и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Терапевтическое средство можно вводить вместе с соединением формулы I или можно вводить до или после введения соединения формулы I. Подходящие терапевтические средства подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I можно вводить за 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч до терапевтического средства. В других вариантах осуществления соединение формулы I можно вводить через 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч после терапевтического средства.

[00310] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания, нарушения или патологического состояния путем введения нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств. Такие дополнительные терапевтические средства могут представлять собой малые молекулы или рекомбинантные биологические средства и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDS), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (юлорик®), сульфасалазин (азульфидин®), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и "анти-TNF" средства, такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаб пэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), "анти-IL-1" средства, такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), канакинумаб (иларис®), ингибиторы анти-Jak, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), "анти-Т-клеточные" средства, такие как абатацепт (оренциа®), "анти-IL-6" средства, такие как тоцилизумаб (актемра®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), связывающие желчные кислоты средства, такие как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот®, антихолинергетики или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), сингуляр®, бета-2 агонисты, такие как албутерол (вентолин® HFA, провентил®

HFA), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутерол ацетат (максаир®), тербуталин сульфат (бретаир®), салметерол ксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), кортикостероиды для ингаляции, такие как беклометазон дипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолон ацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®) и флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт®, дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®), ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®), эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ингибиторы ненуклеозидной обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®), эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), ингибиторы нуклеотидной обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®), ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзентри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®) в комбинации с леналидомид (ревлимид ®) или любую их комбинацию (комбинации).

[00311] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения подагры, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDS), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецид, аллопуринол и фебуксостат (юлорик®).

[00312] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDS), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., сульфасалазин

(азульфидин®), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и "анти-TNF" средства, такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаб пэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), "анти-IL-1" средства, такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), "анти-Т-клеточные" средства, такие как абатацепт (оренция®) и "анти-IL-6" средства, такие как тоцилизумаб (актемра®).

[00313] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения остеоартрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDS), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®) и моноклональные антитела, такие как танезумаб.

[00314] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к лечения волчанки, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDS), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), циклофосфамид (цитоксан®), метотрексат (ревматрекс®), азатиоприн (имуран®) и антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®).

[00315] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительной болезни кишечника, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей мезаламин (азакол®) сульфасалазин (азульфидин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), связывающие желчные кислоты средства, такие как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот® и антихолинергетики или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), анти-TNF терапевтические средства, стероиды и антибиотики, такие как флагил или ципрофлоксацин.

[00316] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

способу лечения астмы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей сингуляр®, бета-2 агонисты, такие как албутерол (вентолин® HFA, провентил® HFA), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутерол ацетат (максаир®), тербуталин сульфат (бретаир®), салметерол ксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), кортикостероиды для ингаляции, такие как преднизон, преднизолон, беклометазон дипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолон ацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин и антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®).

[00317] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения COPD, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей бета-2 агонисты, такие как албутерол (вентолин® HFA, провентил® HFA), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутерол ацетат (максаир®), тербуталин сульфат (бретаир®), салметерол ксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, кортикостероиды для ингаляции, такие как преднизон, преднизолон, беклометазон дипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолон ацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®.

[00318] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HIV, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®), эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ингибиторы ненуклеозидной обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®), эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), ингибиторы нуклеотидной обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®), ритонавир (норвир®),

саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзентри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®) и их комбинации.

[00319] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор передачи сигналов hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK и их комбинации.

[00320] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения сóлидной опухоли, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор передачи сигналов hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK и их комбинации.

[00321] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и ингибитор пути передачи сигналов Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой DLBCL (Ramirez et al "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), published online July 17, и которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки).

[00322] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной-B-клеточной лимфомы (DLBCL), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор передачи сигналов hedgehog и их комбинации.

[00323] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®), ингибитор передачи сигналов hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK в комбинации с леналидомид (ревлимид®).

[00324] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей

хлорамбуцил (лейкеран®), циклофосфамид (цитоксан®, неосар®), флударабин (флудара®), кладрибин (лейстатин®), ритуксимаб (ритуксан®), ингибитор передачи сигналов hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K и ингибитор SYK.

[00325] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей донепезил (арицепт®), ривастигмин (экселон®), галантамин (разадин®), такрин (когнекс®) и мемантин (наменда®).

[00326] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения отторжение трансплантата органа или реакции "трансплантат против хозяина", включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей стероид, циклоспорин, FK506, рапамицин, ингибитор передачи сигналов hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K и ингибитор SYK.

[00327] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и ингибитор BTK, где заболевание выбрано из числа следующих: воспалительная болезнь кишечника, артрит, системная красная волчанка (SLE), васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP), ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоимунный тиреоидит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, системный склероз, нейроборрелиоз Лайма, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром опсоклонус-миоклонус, анкилозирующий спондилез, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Такаясу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, генерализованная алопеция, болезнь Бехчета, хроническаяусталость, вегетативная дистония, мембранозная гломерулонефропатия, эндометриоз, интерстициальный цистит, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, нейромиотомия, склеродермия, вульводиния, гиперпролиферативное заболевание, отторжение трансплантированных органов или тканей, синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS, также известный, как HIV), диабет типа 1, реакция "трансплантат против хозяина", трансплантация, трансфузия, анафилаксия, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, млечный сок, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, боязнь животных, клещи домашней пыли или чашевидные части тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит, астма, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, болезнь Крона, цистит, дакриоаденит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит,

фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, пурпура Шенлейн-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулин-А-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит, В-пролиферативное клеточное нарушение, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома (также известная, как плазмаклеточная миелома), неходжкинская лимфома, Ходжкинская лимфома, плазмоцитома, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток зоны мантии, средостенная (тимусная) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома Беркитта/лейкоз или лимфоматоидный гранулематоз, рак молочной железы, рак предстательной железы или рак тучных клеток (например, мастоцитома, тучноклеточный лейкоз, тучноклеточная саркома, системный мастоцитоз), рак кости, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, заболевания костей и суставов включая, без наложения ограничений, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак кости, метастазирование в кости, тромбоэмболическое нарушение (например, инфаркт миокарда, стенокардия, реокклюзия после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзия после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторная ишемия, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), воспалительное заболевание таза, уретрит, солнечный ожогкожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемия, псориаз, аллергия, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение трансплантата ткани, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), аутоиммунное плюригландулярное заболевание (также известное, как аутоиммунный плюригландулярный синдром), аутоиммунная алопеция, пернициозная анемия, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермия, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок, системная красная волчанка (SLE), ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, макроглобулинемия Вальденстрема, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, атопический дерматит, дегенеративное заболевание сустава, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродермия, грибовидный микоз, острые воспалительные ответы (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемическое/реперфузионное поражение) и болезнь Грейвса.

[00328] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и ингибитор PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное нарушение, ангиогенное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, связанное с гормоном заболевание, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные состояния, деструктивное нарушение кости, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, хронический миелолейкоз (CML), хронический лимфолейкоз (CLL), заболевание печени, патологические иммунные состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение и нарушение CNS.

[00329] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения формулы I и ингибитор PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома или сóлидная опухоль головного мозга, почек (например, почечноклеточная карцинома (RCC)), печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома или желудочно-кишечный рак, в особенности карцинома толстой кишки или колоректальная аденома или опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, лимфомы, (включая, например, неходжкинская лимфома (NHL) и ходжкинская лимфома (также называющаяся болезнью Ходжкина)), карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома или лейкоз, заболевания включают синдром Коудена, болезнь Лермитта-Дудоса и синдром Банаяна-Зонана или заболевания, в которых аберрантно активирован путь PI3K/PKB, астма любого типа или генеза включая наследственную (неаллергическую) астму и приобретенную (аллергическуюя) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией, острое поражение легких (ALI), острый респираторный дистресс-синдром у взрослых (ARDS), хроническое обуструктивное легочное заболевание, заболевание дыхательных путей или легких (COPD, COAD или COLD), включая связанный с ними хронический бронхит или одышку, эмфизема, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после другого лекарственного средства, в частности, другого вдыхаемого лекарственного средства, бронхит любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахиновый, катарральный, круппозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хроническое или острое и возникающее вследствие повторяющегося вдыхания пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, заражение

паразитами (в частности, многоклеточными) (включая тропическую эозинофилию), бронхолегочный аспергиллез, нодозный полиартериит (включая синдром Черджа-Штросса), эозинофильная гранулема и связанные с эозинофилом нарушения, влияющие на дыхательные пути, вызванные медикаментозной аллергией, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, красная волчанка, пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит и воспалительное заболевание, в котором участвуют аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные гематологические нарушения (например, гемолитическая анемия, апластическая анемия, истинная эритроцитарная анемия и идиопатическая тромбоцитопения), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, злокачественная миастения, синдром Стивенса - Джонсона, идиопатическое спру, аутоиммунная воспалительная болезнь кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом или без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений), рестеноз, кардиомегалия, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар и застойная сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и ишемия головного мозга и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, глутаматная нейротоксичность и гипоксия.

[00330] Соединения и композиции, соответствующие способу, предлагаемому в настоящем изобретении, можно вводить в любом количестве и любым путем введения, эффективным для лечения или ослабления тяжести рака, аутоиммунного нарушения, пролиферативного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, связанного с костями нарушения, заболевания печени или нарушения сердца. Точное необходимое количество меняется при переходе от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести инфекции, конкретного средства, режима его введения и т.п. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовят в разовой дозированной форме для обеспечения легкости введения и равномерности дозировки. Выражение "разовая дозированная форма" при использовании в настоящем изобретении означает отдельную порцию средства, подходящую для пациента, подвергающегося лечению. Однако следует понимать, что полную суточную дозу соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, определяет лечащий врач по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Конкретная эффективная доза для любого конкретного пациента или организма зависит от различных факторов, включая нарушение, подвергающееся лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного использующегося соединения; конкретную использующуюся композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного

используещегося соединения; длительность лечения; лекарственные средства, использующиеся в комбинации или вместе с конкретным используемым соединением, и аналогичные факторы, хорошо известные в медицине. Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00331] Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея и т.п. в зависимости от тяжести инфекции, подвергающейся лечению. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально или парентерально в дозах, равных от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекту в сутки, один или большее количество раз в сутки, и обеспечивать желательный терапевтический эффект.

[00332] Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются только ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты и отдушки.

[00333] Препараты для инъекции, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекции можно готовить по известным в данной области техники методикам с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор для инъекции, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления форм для инъекции применимы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00334] Препараты для инъекции можно стерилизовать, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильной твердой композиций, которую перед использованием можно растворить или диспергировать стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции.

[00335] Для пролонгирования действия соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, часто желательно замедлить всасывание соединения при подкожной или

внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, обладающего плохой растворимостью в воде. Тогда скорость всасывания соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально введенной формы соединения обеспечивается путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Формы депо для инъекции готовят путем образования микрокапсулированных матриц соединения в биологически разлагающихся полимерах, такие как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения количества соединения к количеству полимера и природы конкретного использующегося полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли (ангидриды). Препараты депо для инъекции также готовят путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00336] Композициями для ректального или вагинального введения предпочтительно являются суппозитории, которые можно получить путем смешивания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с подходящими нераздражающими инертными наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00337] Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или a) наполнителями или средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь акации, c) влагоудерживающими средствами, такими как глицерин, d) разрыхляющими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, 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 смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма также может содержать буферные реагенты.

[00338] Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать для наполнения капсул из мягкого и твердого желатин с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые дозированные формы таблеток, драже, пилюль, пилюли и гранул можно приготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических препаратов. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты и также могут представлять собой композицию, из которой высвобождается только активный ингредиент(ы) или предпочтительно в некоторой части кишечника, необязательно с задержкой. Примеры включающих составов, которые

можно использовать, включают полимерные вещества и воска. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать для наполнения капсул из мягкого и твердого желатин с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[00339] Активные соединения также могут находиться в микрокапсулированной форме с одним или большим количеством инертных наполнителей, указанных выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, пилюль, пилюли и гранул можно приготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических препаратов. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также могут содержать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, таблетирующие смазывающие вещества и другие таблетирующие средства, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные реагенты. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты и также могут представлять собой композицию, из которой высвобождается только активный ингредиент(ы) или предпочтительно в некоторой части кишечника, необязательно с задержкой. Примеры включающих составов, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воска.

[00340] Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают мази, пасты, кремы, примочки, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент при стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмический препарат, ушные капли и глазные капли также считаются входящими в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение включает применение чрескожных пластырей, которые обладают тем дополнительным преимуществом, что обеспечивают регулируемую доставку соединения в организм. Такие дозированные формы можно приготовить путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Усилители всасывания также можно использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать путем использования регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00341] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию взаимодействия указанного биологического образца с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

[00342] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности GCN2 или ее мутанта в биологическом образце, включающему стадию взаимодействия указанного биологического образца с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

[00343] Термин "биологический образец" при использовании в настоящем изобретении включает, без наложения ограничений, клеточные культуры или их экстракты; биоптический материал, полученный из млекопитающего или его экстрактов; и кровь,

слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[00344] Ингибирование активности протеинкиназы или протеинкиназы GCN2, или ее мутанта в биологическом образце применимо для множества целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются только ими, переливание крови, трансплантацию органа, хранение биологического образца и биологические исследования.

[00345] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение.

[00346] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности GCN2 или ее мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, опосредуемого GCN2, или ее мутантом у нуждающегося в нем пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции. Такие нарушения подробно описаны в настоящем изобретении.

[00347] В зависимости от конкретного патологического состояния или заболевания, подвергающегося лечению, дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения такого патологического состояния, могут также содержаться в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, известны, как "подходящие для заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению".

[00348] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать для обеспечения преимущества в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; активные по отношению к микротрубочкам соединения; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондезацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, имеющие мишенью/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и дополнительные антиангиогенные соединения; соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметокси-гелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 фирмы Conforma Therapeutics; темозоломид (Темодал®); ингибиторы

белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 фирмы GlaxoSmithKline или пентамидин/хлорпромазин фирмы CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 фирмы Array BioPharma, AZD6244 фирмы AstraZeneca, PD181461 фирмы Pfizer и лейковорин. Термин "ингибитор ароматазы" при использовании в настоящем изобретении относится к соединению, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается только ими, стероиды, предпочтительно атаместан, эксеместан и форместан и, в частности, нестероиды, предпочтительно аминоглутетимид, роглетимид, пироглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан продается под торговым названием аромазин™. Форместан продается под торговым названием лентарон™. Фадрозол продается под торговым названием афема™. Анастрозол продается под торговым названием аримидекс™. Летрозол продается под торговыми названиями фемара™ или фемар™. Аминоглутетимид продается под торговым названием ориметен™. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, содержащая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00349] Термин "антиэстроген" при использовании в настоящем изобретении относится к соединению, которое противодействует воздействию эстрогенов на уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается только ими тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифен гидрохлорид. Тамоксифен продается под торговым названием нолвадекс™. Ралоксифен гидрохлорид продается под торговым названием эвиста™. Фулвестрант можно вводить под торговым названием фазлодекс™. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, содержащая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00350] Термин "антиандроген" при использовании в настоящем изобретении относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические воздействия адрогенных гормонов и включает, но не ограничивается только им, бикалутамид (касодекс™). Термин "агонист гонадорелина" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими абареликс, гозерелин и гозерелин ацетат. Гозерелин можно вводить под торговым названием золадекс™.

[00351] В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств представляет собой ингибитор андрогенового рецептора. Утвержденные к применению ингибиторы андрогенового рецептора, применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (кстанди®, Astellas/Medivation); утвержденные к применению ингибиторы синтеза андрогена включают абиратерон (зитига®, Centocor/Ortho); утвержденный к применению антагонист рецептора гонадотропин-рилизин гормона (GnRH) (дегараликс, фирмагон®, Ferring Pharmaceuticals).

[00352] В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств представляют собой селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов. Утвержденные к применению SERMs, применимые в настоящем изобретении, включают ралоксифен (эвиста®, Eli Lilly).

[00353] Термин "ингибитор топоизомеразы I" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в форме, в которой он продается, например, под торговым названием камптосар™. Топотекан продается под торговым названием гикамптин™.

[00354] Термин "ингибитор топоизомеразы II" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный препарат, такой как каеликс™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны митоксантрон и лосоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид продается под торговым названием этопофос™. Тенипозид продается под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубицин продается под торговым названием акрибластин™ или адриамицин™. Эпирубицин продается под торговым названием фарморубицин™. Идарубицин продается под торговым названием заведос™. Митоксантрон продается под торговым названием новантрон.

[00355] Термин "активное по отношению к микротрубочкам средство" относится к стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки соединениям и ингибиторам полимеризации микротубулина, включая, но не ограничиваясь только ими таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкристин или винкристин сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел продается под торговым названием таксол™. Доцетаксел продается под торговым названием таксотер™. Винбластин сульфат продается под торговым названием винбластин R.P™. Винкристин сульфат продается под торговым названием фармистин™.

[00356] Термин "алкилирующее средство" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевина (BCNU или глиадел). Циклофосфамид продается под торговым названием циклостин™. Ифосфамид продается под торговым названием голоксан™.

[00357] Термин "ингибиторы гистондезацетилазы" или "ингибиторы HDAC" относится к соединениям, которые ингибируют гистондезацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включает, но не ограничивается только ими, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

[00358] Термин "противоопухолевый антиметаболит" включает, но не ограничивается только ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие DNA соединения, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин продается под торговым названием кселода™. Гемцитабин продается под торговым названием гемзар™.

[00359] Термин "соединение платины" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатинум и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в форме, в которой он продается, например, под торговым названием карбоплат™. Оксалиплатин можно вводить, например, в форме, в которой он продается, например, под торговым названием элоксантин™.

[00360] Термин "соединения, имеющие мишенью/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы; или активность протеин- или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения" при использовании в настоящем изобретении включает,

но не ограничивается только ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как a) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, предпочтительно соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, предпочтительно соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I или антител, которые имеют мишенью внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора Trk семейства тирозинкиназ или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора AxI семейства тирозинкиназ; f) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора Ret тирозинкиназы; g) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора Kit/SCFR тирозинкиназы, такие как иматиниб; h) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора C-kit тирозинкиназ, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность рецептора c-Kit семейства тирозинкиназ, предпочтительно соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, их продуктов слияния с генами (например, киназы BCR-Abl) и мутантов, такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и их продуктов слияния с генами, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такие как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 фирмы ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825); j) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и Raf серин/треонинкиназ, представителей семейства MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или представителей семейства циклин-зависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; изохинолин соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включающие иматинибмезилат (глеевек™) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+) энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4-{[(2,5- дигидроксифенил)метил]амино}-бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста тирозинкиназ ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или

гетеродимеров) и их мутанты, такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства EGF тирозинкиназ, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4 или связываются с EGF или родственными EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (герцептин™), цетуксимаб (эрбутукс™), иресса, тарцева, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность c-Met, предпочтительно соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые имеют мишенью внеклеточный домен рецептора c-Met или связываются с HGF, n) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или большего количества JAK представителей семейства (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие киназную активность киназы PI3 (PI3K) включая, но не ограничиваясь только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и; и q) соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эфекты белка hedgehog (Hh) или пути сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь только ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридгегиб).

[00361] Термин "ингибитор PI3K" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к одному или большему количеству ферментов семейства фосфатидилинозит-3-киназы, включая, но не ограничиваясь только ими PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00362] Термин "ингибитор BTK" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе Брутона (BTK), включая, но не ограничиваясь только ими AVL-292 и ибрутиниб.

[00363] Термин "ингибитор SYK" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, R-343, R-333, эксцеллар, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00364] Дополнительные примеры ингибирующих BTK соединений и патологических состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, приведены в WO2008039218 и WO2011090760, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[00365] Дополнительные примеры ингибирующих SYK соединений и патологических состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями,

предлагаемыми в настоящем изобретении, приведены в WO2003063794, WO2005007623 и WO2006078846, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[00366] Дополнительные примеры игнибирующих PI3Kγ соединений и патологических состояний, которые лечат такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, приведены в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[00367] Дополнительные примеры ингибирующих JAK соединений и патологических состояний, которые лечат такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, приведены в WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[00368] Другие антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом активности, например, не связанные с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (Таломид™) и TNP-470.

[00369] Примеры ингибиторов протеасомы, применимых в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салинспорамид A, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00370] Соединениями, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

[00371] Соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток включают, но не ограничиваются только ими, ретиноевую кислоту, α-, γ- или δ-токоферол или α-, γ- или δ-токотриенол.

[00372] Термин ингибитор циклооксигеназы при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс™), рофекоксиб (виокс™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2- ариламинофенилуксусную кислоту, такую как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино) фенилуксусную кислоту, лумиракоксиб.

[00373] Термин "бисфосфонаты" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, риседроновую и золендроновую кислоту. Этридроновая кислота продается под торговым названием дидронел™. Клодроновая кислота продается под торговым названием бонефос™. Тилудроновая кислота продается под торговым названием скелид™. Памидроновая кислота продается под торговым названием аредиа™. Алендроновая кислота продается под торговым названием фосамакс™. Ибандроновая кислота продается под торговым названием бондранат™. Риседроновая кислота продается под торговым названием актонел™. Золендроновая кислота продается под торговым названием зомета™. Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют мишень воздействия рапамицина у млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (рапамун®), эверолимус (цертикан™), CCI-779 и ABT578.

[00374] Термин "ингибитор гепараназы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют разложение

гепаринсульфата. Термин включает, но не ограничивается только ими, PI-88. Термин "модификатор биологического ответа" при использовании в настоящем изобретении означает лимфокин или интерфероны.

[00375] Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", такой как H-Ras, K-Ras или N-Ras при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (зарнестра™). Термин "ингибитор теломеразы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединениями, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, предпочтительно представляют собой соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

[00376] Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопертидазы. Соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопертидазы включают, но не ограничиваются только ими, бенгамид или его производное.

[00377] Термин "ингибитор протеасомы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность протеасомы включают, но не ограничиваются только ими, бортезомиб (велкаде™) и MLN 341.

[00378] Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или (ингибитор "MMP") при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, пептидомиметический гидроксаматный ингибитор батимастат и его перорально биодоступный аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[00379] Термин "соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофуранзилцитозин (ara-c) и бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют киназу анапластической лимфомы.

[00380] Соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства Flt-3R рецепторных киназ, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00381] Термин "ингибиторы HSP90" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие собственную ATPase-ную активность HSP90; разрушающие, имеющие мишень, уменьшающие или ингибирующие клиентные белки HSP90 по убиквитин-протеосомному пути. Соединения, имеющие мишенью, уменьшающие или ингибирующие собственную ATPase-ную активность HSP90,

предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют ATPase-ную активность HSP90, такие как 17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[00382] Термин "антипролиферативные антитела" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, трастузумаб (герцептин™), трастузумаб-DM1, эрбутукс, бевацизумаб (авастин™), ритуксимаб (ритуксан®), PRO64553 (анти-CD40) и антитела 2C4. Под антителами понимаются, например, интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, поливалентные антитела, сформированные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител, если они обладают необходимой биологической активностью.

[00383] Для лечения острого миелолейкоза (AML), соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации со стандартными противолейкозными терапевтическими средствами, предпочтительно в комбинации с терапевтическими средствами used для лечения AML. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применяющимися для для лечения AML, такими как даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и PKC412.

[00384] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозид) производное дезоксицитидина. Также включен пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурина (6-MP) и флударабинфосфата. Соединения, которые имеют мишенью, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов гистондезацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных, как гистондезацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин A и соединения, раскрытые в US 6552065, включая, но не ограничиваясь только ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)-этил]-амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]-амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно лактат. Антагонисты соматостатинового рецептора при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые имеют мишенью, обрабатывают или ингибируют соматостатиновый рецептор, такие как октреотид и SOM230. Методики повреждения опухолевых клеток означют такие метдики, как исполльзующие ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", указанное выше и ниже в настоящем изобретении означает ионизирующее излучение, которое проявляется в виде электромагнитного излучения (такого как рентгеновское излучение и гамма-излучение) или частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение используется, ное на ограничивается только ими, в лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[00385] Также включены EDG связующие и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "EDG связующие" при использовании в настоящем изобретении означает класс иммуносупрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, такие как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" означает аналоги пиримидинового или пуринового нуклеозида, включая, но не ограничиваясь только

ими, флударабин и/или цитозин арабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (предпочтительно в комбинации с ara-C по отношению к ALL) и/или пентостатин. Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы предпочтительно являются гидроксимочевина или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[00386] Также включены в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемую соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин сукцинат; ангиостатин™; эндостатин™; амиды антраниловых кислот; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела к VEGF или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, VEGFR-2 IgGI антитела, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастин™).

[00387] Фотодинамическая терапия при использовании в настоящем изобретении означает терапию, в которой используются некоторые химикаты, известные, как фотосенсибилизирующие соединения для лечения или предупреждения раковых заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как визудин™ и порфимер натрия.

[00388] Ангиостатические стероиды при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, такие как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокортизол, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00389] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, представляют собой соединения, такие как флуоцинолон и дексаметазон.

[00390] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются только ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотида; shRNA или siRNA; или разные соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[00391] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве совместно использующихся терапевтических соединений для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, в особенности для лечения обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как отмеченные выше в настоящем изобретении, например, в качестве усилителей терапевтической активности таких лекарственных средств или в качестве средств уменьшения необходимых доз или ослабления возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно смешать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или его можно вводить отдельно, до, одновременно или после другого лекарственного вещества. Соответственно, настоящее изобретение включает комбинацию соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше в настоящем изобретении, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, указанное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и указанные лекарственные вещества находятся в одной или разных фармацевтических композициях.

[00392] Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, беклометазон

дипропионат, флутиказон пропионат, циклезонид или мометазон фуроат; антагонисты нестероидного глюкокортикоидного рецептора; антагонисты LTB4, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD4, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE4, такие как циломиласт (арифло® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering- Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12- 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A2a; антагонисты A2b; и агонисты бета-2 адренорецептора, такие как албутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол фенотерол, прокатерол и предпочтительно, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинергические или атимускариновые соединения, в частности, ипратропийбромид, окситропийбромид, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

[00393] Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают цетиризингидрохлорид, ацетаминофен, клемастинфумарат, прометазин, лоратидин, дескарбоэтоксилоратидин, дифенгидрамин и фексофенадингидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин.

[00394] Другими применимыми комбинациями соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в особенности антагонисты CCR-5, такие как антагонисты фирмы Schering-Plough SC-351125, SCH- 55700 и SCH-D и антагонисты фирмы Takeda, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N, N-диметил-2H-пиран-4-аминийхлорид (TAK-770).

[00395] В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств представляют собой ингибитор поли(ADP-рибозо)полимеразы (PARP). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из группы, включающей олапариб (линпарза®, AstraZeneca); рукапариб (рубрака®, Clovis Oncology); нирапариб (зеджула®, Tesaro); талазопариб (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариб (ABT-888, AbbVie); и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[00396] Термин "ингибитор Bcl-2" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к белку 2 B-клеточной лимфомы (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь только ими, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы Ascenta's pan-Bcl-2, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), генасенсе (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Univ. of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой терапевтическую малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00397] В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств представляют собой ингибитор антиапоптических белков, такой как BCL-2. Утвержденные к применению антиапоптические средства, которые

можно использовать в настоящем изобретении, включают венетоклакс (венклекста®, AbbVie/Genentech); и блинатумомаб (блинцито®, Amgen). Другие терапевтические средства, имеющие мишенью апоптические белки, которые прошли клинические исследования и можно использовать в настоящем изобретении, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

[00398] Структура активных средств, у которых имеются кодовые номера, родовые или торговые названия, приведена в последнем издании стандартного справочника "The Merck Index" и в базах данных, например, Patents International, (например, IMS World Publications).

[00399] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать в сочетании с известными терапевтическими процедурами, например, введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение используют в качестве радиосенсибилизатора, в особенности для лечения опухолей, которые обладают низкой чувствительностью к радиотерапии.

[00400] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических соединений, возможное комбинированное терапевтическое средство имеет вид фиксированных комбинаций или введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества других терапевтических соединений поочередно или независимо одно от другого, или объединенного введения фиксированных комбинаций и одного или большего количества других терапевтических соединений. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно кроме этого или в дополнение вводить специально для противоопухолевой терапии в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия также возможна в качестве вспомогательной терапии в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другие возможные пути лечения представляют собой терапию для поддержания статуса пациента после регрессии опухоли или даже химиопревентивную терапию, например, у пациентов в группе риска.

[00401] Эти дополнительные средства можно вводить отдельно из композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в качестве части многодозового режима. Альтернативно, эти средства могут быть частью одной дозированной формы, смешанной с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в единой композиции. Если их вводят в качестве части многодозового режима, эти два активных средства можно введены одновременно, последовательно или с промежутком между ними, обычно равным не более 5 ч.

[00402] При использовании в настоящем изобретении термин "комбинированное", "объединенное" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Например, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно в отдельны разовых дозированных формах или вместе в одной разовой дозированной форме. Соответственно, настоящее изобретение относится к одной разовой дозированной форме, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, дополнительное терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

[00403] Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и дополнительного терапевтического средства (в этих композициях, которые содержат

дополнительное терапевтическое средство, описанное выше), которое можно объединить с материалами носителя с получением одной дозированной формы, меняется в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, и конкретного режима введения. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно следует готовить, чтобы можно было вводить дозу соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

[00404] В таких композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, это дополнительное терапевтическое средство и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, могут действовать синергетически. Поэтому количество дополнительного терапевтического средства в таких композициях будет меньше, чем требуется для монотерапии с использованием только этого терапевтического средства. В таких композициях можно вводить дозу дополнительного терапевтического средства, равную 0,01-1,000 мкг/кг массы тела/сутки.

[00405] Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, должно быть не больше, чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительное количество дополнительного терапевтического средства в раскрытых в настоящем изобретении композициях находится в диапазоне примерно от 50% до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активным средства.

[00406] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции также можно включать в композиции для нанесения на имплантируемое медицинское устройство, такое как протез, искусственный клапан, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Например, сосудистые стенты использовали для преодоления рестеноза (повторное сужение стенки сосуда после поражения). Однако у пациентов, использующих стенты или другие имплантируемые устройства имеется риск образования тромба или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предупредить или ослабить путем предварительного нанесения на устройство фармацевтически приемлемой композиции, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с покрытием из соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, являются другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Типичные иммуноонкологические средства

[00407] В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств представляют собой иммуноонкологическое средство. При использовании в настоящем изобретении термин "иммуноонкологическое средство" означает средство, которое эффективно для усиления, стимулирования и/или повышающего регулирования иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, обладает синергетическим эффектом при лечении рака.

[00408] Иммуноонкологическое средство может представлять собой, например, лекарственную малую молекулу, антитела или биологическое средство или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но не ограничиваются только ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления антитела представляют собой моноклональные антитела. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела являются гуманизированными или человеческими.

[00409] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая состимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая соингибирующий) сигнала Т-клеток, оба приводят к амплификации ответов антиген-специфических Т-клеток.

[00410] Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул являются представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембранами лигандов, которые связываются с состимулирующими или соингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включают B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством связанных с мембранами лигандов, которые связываются с состимулирующими или соингибирующими рецепторами является семейство TNF молекул, которые связываются с представителями родственного семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00411] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток для стимулирования иммунного ответа.

[00412] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и иммуноонкологического средства может стимулировать ответы Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, иммунные ингибиторы контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00413] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов в клетках NK или агонисты активирующих рецепторов в клетках NK. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист KIR, такой как лирилумаб.

[00414] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой средство, которое ингибирует или уменьшает количество макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь только ими, антагонисты CSF-1R, такие как антитела к антагонисту CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00415] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей агонистические средства, которые связываются с позитивными состимулирующими рецепторами, блокирующие средства, которые ослабляют передачу сигналов через ингибирующие рецепторы, антагонисты и одно или большее количество средств, которые системно увеличивают содержание

противоопухолевых Т-клеток, средства, которые преодолевают прямые иммунные супрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют ингибирующее воздействие рецептора (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), устраняют или ингибируют Tregs (например, с использованием моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или путем ex vivo устранения антител к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO или обращают/предупреждают энергию или уменьшенние количества Т-клеток) и средства, которые запускают врожденную иммунную активацию и/или воспаление в местах расположения опухолей.

[00416] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой антагонистические CTLA-4 антитела. В некоторых вариантах осуществления антагонистические CTLA-4 антитела представляют собой YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[00417] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антитела или их связывающуюся с антигеном часть, которая специфически связывается с рецептором-1 программируемой гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой антагонистические PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления антагонистические PD-1 антитела представляют собой OPDIVO (ниволумаб), КЕЙТРУДА (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством может быть пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), сконденсированного с Fc частью IgG1, называющийся AMP-224.

[00418] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антагонистические PD-L1 антитела. В некоторых вариантах осуществления PD-L1 антитела представляют собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

[00419] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG-3 представляет собой антагонистические LAG-3 антитела. В некоторых вариантах осуществления LAG3 антитела представляют собой BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00420] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 (4-1BB) представляет собой агонистические CD137 антитела. В некоторых вариантах осуществления CD137 антитела представляют собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00421] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой агонистические GITR антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела GITR представляют собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) или MK-4166 (WO11/028683).

[00422] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из группы, включающей эпакадостат (INCB024360, Incyte); индоксимод (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиб (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермент, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00423] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой агонистические OX40 антитела. В некоторых вариантах осуществления OX40 антитела представляют собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00424] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах осуществления антагонист OX40L представляет собой антагонистические OX40 антитела. В некоторых вариантах осуществления антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00425] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой агонистические CD40 антитела. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонист CD40 представляет собой антагонистические CD40 антитела. В некоторых вариантах осуществления CD40 антитела представляют собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00426] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой агонистические CD27 антитела. В некоторых вариантах осуществления CD27 антитела представляют собой варилумаб.

[00427] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

[00428] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимам, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумабили тремелимумаб.

[00429] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство. Например, антитела, блокирующие ось ингибирования PD-1 и PD-L1, могут высвободить активированные опухоль-реактивные Т-клетки и в клинических исследованиях было показано, что они индуцируют длительные противоопухолевые ответы в увеличивающемся количестве гистологических образцов опухолей, включая некоторые типы опухолей, которые обычно не считались чувствительными к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8. Покзано, что антитела к PD-1 ниволумаб (опдиво®, Bristol-Myers Squibb, также известные, как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558) обладают способностью увеличивать общую выживаемость пациентов с RCC, у которые проявилось прогрессирование заболевания во время или после предварительной

антиангиогенной терапии.

[00430] В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство специфически индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Утвержденные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают помалидомид (помалист®, Celgene); леналидомид (ревлимид®, Celgene); ингенол мебутат (пикато®, LEO Pharma).

[00431] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из группы, включающей сипулейцел-Т (провенге®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который утвержден к применению для лечения асимптоматического или минимально симптоматического метастатического кастрационно-рефрактерного (устойчивого к гормонам) рака предстательной железы; и талимоген лагерпарепвек (имлигик®, BioVex/Amgen, ранее известный, как T-VEC), генетически модифицированное онколитические вирусное терапевтическое средство, утвержденное к применению для лечения нерезектабельных кожных, подкожных и узловых поражений при меланоме. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей онколитические вирусное терапевтическое средство, такое как пексастимоген девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), дефицитная по тимидинкиназе- (TK-) вирусная вакцина, которой с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать GM-CSF, для печеночно-клеточной карциномы (NCT02562755) и меланомы (NCT00429312); пелареореп (реолизин®, Oncolytics Biotech), вариант респираторного кишечного орфанного вируса (реовируса), который не реплицируется в клетках, которые не активированы посредством RAS-, в многочисленных раковых заболеваниях, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарцинома поджелудочной железы (NCT00998322); и немелкоклеточный рак легких (NSCLC) (NCT 00861627); энаденотукирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный, как ColoAd1), аденовирус, которому с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать полноразмерный CD80, и фрагменты антител, специфичные для белка CD3 рецептора Т-клеток, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или запущенных эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовирус, которому с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать GM-CSF, при меланоме (NCT03003676); и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусные вакцины, которым с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать бета-галактозидазу (бета-gal) /бета-глюкуронидазу или симпортер бета-gal/йодида натрия у человека (hNIS) соответственно, исследовали для перитонеального канцероматоза (NCT01443260); рак фаллопиевых труб, рак яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус, которому с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать GM-CSF, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

[00432] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вирусные вакцины для TK- и дефицитной по фактору роста вакцинальной болезни, которым с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать цитозиндезаминазу,

которая способна превращать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксичный лекарственный 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтические средства на основе пептидов, направленные на трудно поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), полученный с помощью генной инженерии аденовирус, обозначенный, как: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics) вирус везикулярного стоматита (VSV), которому с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать гликопротеин (GP), вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), которому с помощью генной инженерии можно дополнительно придать способность экспрессировать антигены, предназначенные для усиления антигенспецифичного ответа CD8+ Т-клетки.

[00433] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой Т-клетки, которым с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать химерный антиген рецептора или CAR. Т-клетки, которым с помощью генной инженерии придана способность экспрессировать такой химерный антиген рецептора, называются CAR-Т-клетками.

[00434] Получены CARs, которые состоят из связывающих доменов, которые можно получить из натуральных лигандов, одиночные цепочечные вариабельные фрагменты (scFv), полученные из моноклональных антител, специфических для антигенов поверхностей клеток, сконденсированных с эндодоменами, которые являются функциональным концом рецептора Т-клетки (TCR), такими как the CD3-дзета сигнальный домен в TCRs, который способен генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. При связывании с антигеном такие CARs связываются с эндогенными сигнальными путями в эффекторных клетках и генерируют активирующие сигналы, аналогичные инициируемым комплексом TCR.

[00435] Например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетки являются одними из описанных в патенте U.S. 8906682 (June; во всей своей полноте включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки), в котором раскрыты CAR-Т-клетки, в которые с помощью генной инженерии включен внеклеточный домен, содержащий домен, связывающий антиген (такой как домен, который связывается с CD19), сконденсированный с внутриклеточным сигнальным доменом коплексной дзета цепи антигена рецептора Т-клеток (такой как CD3 дзета). При экспрессировании в Т-клетках CAR способен перенаправлять распозанвание антигена на основе специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессизуется в злокачественных В-клетках. В настоящее время проводится более 200 клинических исследований, в которых CAR-T испольуется в широком диапазоне показаний. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[00436] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой активатор рецептора ретиноевой кислоты-родственного орфанного рецептора γ (RORγt). RORγt представляет собой фактор трансрипции, который играет ключевую роль в дифференциации и поддержании типа 17 поднадора эффекторов CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) Т-клеток, а также дифференциации экспрессирующих IL-17 субпопуляций врожденных иммунных клеток, таких как NK клетки. В некоторых вариантах осуществления активатор RORγt представляет собой LYC-55716 (Lycera), который в настоящее время изучается в клинических исследованиях лечения сóлидных опухолей (NCT02929862).

[00437] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой агонист или активатор toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLRs включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax).

SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который изучают для B-клеточных, фолликулярных и других лимфом (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который изучают для плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

[00438] Другие иммуноонкологические средства, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональные антитела к CD137; варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональные антитела к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональные антитела к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональные антитела к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) моноклональные антитела к NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), антитела к MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), моноклональные антитела к GITR.

[00439] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство выбрано из группы, включающей элотузумаб, мифамуртид, агонист или активатор toll-подобного рецептора и активатор RORγt.

[00440] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим терапевтическим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 15 (rhIL-15). rhIL-15 исследовали в клинике в качестве терапевтического средства для меланома и почечноклеточной карцинома (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой рекомбинантный интерлейкин 12 человека (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), комплекс слияния, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15, образовавшего комплекс с растворимым связывающим белком IL-15 IL-15 рецептора альфа-цепи (IL15:sIL-15RA), который исследован в фазе 1 клинических исследований меланомы, почечноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легких и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный интерлейкин 12 человека (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00441] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей описанные в публикации Jerry L. Adams et al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей примеры, описанные в таблице 1 в публикации Jerry L. Adams et al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой малую молекулу, имеющую мишенью иммуноонкологическую мишень, выбранную из числа приведенных в таблице 2 в публикации Jerry L. Adams et al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой малую молекулу средство, выбранную из числа приведенных в таблице 2 в публикации Jerry L. Adams et al.

[00442] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей малую молекулу иммуноонкологического средства, описанную в публикации Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В

некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой средство, имеющее мишенью пути, описанные в публикации Peter L. Toogood.

[00443] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из группы, включающей описанные в публикации Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой конструкцию биспецифических анител к активатору Т-клеток (BiTE®). В некоторых вариантах осуществления конструкция биспецифических анител к активатору Т-клеток (BiTE®) представляет собой конструкцию биспецифических анител к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция биспецифических анител к активатору Т-клеток (BiTE®) представляет собой конструкцию биспецифических анител к EGFR/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция биспецифических анител к активатору Т-клеток (BiTE®) activates Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления конструкция биспецифических анител к активатору Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины, индуцирующую повышающую регуляцию молекулы 1 межклеточтой адгезии (ICAM-1) и FAS в находящихся рядом клетках. В некоторых вариантах осуществления конструкция биспецифических анител к активатору Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, что приводит к индуцированному лизису находящихся рядом клеток. В некоторых вариантах осуществления находящиеся рядом клетки расположены в сóлидных опухолях. В некоторых вариантах осуществления лизируемые находящиеся рядом клетки находятся вблизи от активированных посредством BiTE® Т-клеток. В одном варианте осуществления находящиеся рядом клетки включают негативные по связанному с опухолью антигену (TAA) раковые клетки. В одном варианте осуществления находящиеся рядом клетки включают негативные по EGFR раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антитела, которые блокируют ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой ex-vivo расширенные инфильтрующие в опухоль Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой конструкцию биспецифических анител или химерные антигены рецептора (CARs), которые прямо связывают Т-клетки со связанными с опухолью антигенами поверхностей клеток (TAAs).

Типичные иммунные ингибиторы контрольных точек

[00444] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой иммунный ингибитор контрольных точек, описанный в настоящем изобретении.

[00445] Термин "ингибитор контрольных точек" при использовании в настоящем изобретении относится к средствам, применимым для предупреждения попадания раковых клеток в иммунную систему пациента. Субверсия одного из главных механизмов противоопухолевого иммунитета, известна, как "истощение Т-клеток", что обусловлено длительным воздействием антигенов, которые приводят к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы выступают в качестве иммунных контрольных точек для предупреждения неконтролируемых иммунных реакций.

[00446] PD-1 и соингибирующие рецепторы, такие как цитотоксический антиген 4 Т-

лимфоцитов (CTLA-4, аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), иммуноглобулин Т-клеток и домен-3 муцина (Tim-3), ген-3 активации лимфоцитов (Lag-3; CD223) и др., часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют, как молекулярные "диспетчеры", которые позволяют внеклеточной информации решать, будут ли протекать прогрессирование клеточного цикла и другие внутриклеточные сигнальные процессы.

[00447] В некоторых вариантах осуществления иммунный ингибитор контрольных точек представляет собой антитела к PD-1. PD-1 связвыается с рецептором 1 прогрвммированной гибели клеток (PD-1) для предупреждения связывания рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом корректируя возможность опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответа хозяина.

[00448] В одном объекте ингибитор контрольных точек представляет собой биологическое терапевтическое средство или малую молекулу. В другом объекте ингибитор контрольных точек представляет собой моноклональные антитела, гуманигированные антитела, полные антитела человека, белок слияния или их комбинацию. В другом объекте ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольной точки, выбранный из группы, включающей CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинацию. В дополнительном объекте ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранным из группы, включающей CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинацию. В одном объекте ингибитор контрольных точек представляет собой иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитела, вакцину или их комбинацию. В другом объекте интерлейкин комбинацию IL-7 или IL-15. В предпочтительном объекте интерлейкин представляет собой гликозилированный IL-7. В дополнительном объекте вакцина представляет собой вакцину дендритных клеток (DC).

[00449] Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое статистически значимым образом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать малые молекулы - ингибиторы или могут включать антитела или их связывающие антиген фрагменты, которые связываются с и блокируют или ингибируют рецепторы или антитела иммунных контрольных точек, которые связываются с и блокируют или ингибируют лиганды рецептора иммунного контрольных точек. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые можно направить на блокирование или ингибирование, включают, но не ограничиваются только ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (относится к семейству молекул CD2 и экспрессируются во всех NK, γδ и CD8+ (αβ) Т-клетках памяти), CD160 (также называющийся, как BY55), CGEN-15049, CHK 1 и CHK2 киназы, A2aR и разные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются только ими, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их связывающие антиген фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые которые связываются с и блокируют или ингибируют активность одного или большего количества CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049. Иллюстративные иммунные ингибиторы контрольных точек включают тремелимумаб (блокирующие CTLA-4 антитела), анти-

OX40, PD-Ll моноклональные антитела (антитела к B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитела к PDl), CT-011 (антитела к PDl), моноклональные антитела BY55, AMP224 (антитела к PDLl), BMS-936559 (антитела к PDLl), MPLDL3280A (антитела к PDLl), MSB0010718C (антитела к PDLl) и ипилимумаб (анти-CTLA-4 ингибитор контрольных точек). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются только ими PD-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

[00450] В некоторых вариантах осуществления иммунный ингибитор контрольных точек выбран из группы, включающей антагонист PD-1, антагонист PD-L1 и антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, включающей ниволумаб (опдиво®), ипилимумаб (ервой®) и пембролизумаб (кейтруда®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, включающей ниволумаб (антитела к PD-1, опдиво®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаб (антитела к PD-1, кейтруда®, Merck); ипилимумаб (антитела к CTLA-4, ервой®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаб (антитела к PD-L1, имфинзи®, AstraZeneca); и атезолизумаб (антитела к PD-L1, тецентрик®, Genentech).

[00451] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, включающей ламбролизумаб (MK-3475), ниволумаб (BMS-936558), пидилизумаб (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаб, лирлумаб, IPH2101, пембролизумаб (кейтруда®) и тремелимумаб.

[00452] В некоторых вариантах осуществления иммунный ингибитор контрольных точек представляет собой REGN2810 (Regeneron), антитела к PD-1, исследованные у пациентов, у которых имеется базально-клеточная карцинома (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); кожная плоскоклеточная карцинома (NCT02760498); лимфома (NCT02651662); и меланома (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный, как CT-011, антитела, которые связываются с PD-1, изученные в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной-B-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (бавенцио®, Pfizer/Merck KGaA), также известный, как MSB0010718C), полные антитела человека IgG1 к PD-L1, в клинических исследованиях, в которых изучали немелкоклеточный рак легких, карциному из клеток Меркеля, мезотелиома, сóлидные опухоли, рак почки, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи и рак желудка; или PDR001 (Novartis), ингибирующие антитела, которые связываются с PD-1, в клинических исследованиях, в которых изучали немелкоклеточный рак легких, меланому, трижды негативный рак молочной железы и запущенные или метастатические сóлидные опухоли. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) представляет собой полные моноклональные антитела человека к CTLA-4, которые изучали в клинических исследованиях при ряде показаний, включая следующие: мезотелиома, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, рак зародышевых клеток, плоскоклеточный рак головы и шеи, печеночно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, крупноклеточная B-клеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягкой ткани и меланома. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой антитела к CTLA4, которые изучают в фазе 1 клинических исследований запущенных сóлидных опухолей (NCT02694822).

[00453] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор Т-клеточного иммуноглобулина муцина, содержащий белок-3 (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) представляют собой антитела к TIM-3, которые изучают при сóлидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляют собой антитела к TIM-3, которые изучают при сóлидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляют собой антитела к TIM-3, которые изучают при запущенных злокачественных опухолях (NCT02608268).

[00454] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор иммунорецептора Т-клеток с Ig и ITIM доменами или TIGIT, иммунного рецептора для некоторых Т-клеток и NK клеток. Ингибиторы TIGIT, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональные антитела к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); и моноклональные антитела к TIGIT (NCT03119428).

[00455] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767 и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитела к LAG-3, изучают при глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), также представляет собой антитела к LAG-3 и его изучают при злокачественных опухолях (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой белок слияния LAG-3-Ig и его изучают при n меланоме (NCT02676869); аденокарциноме (NCT02614833); и метастатическом раке молочной железы (NCT00349934).

[00456] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые изучают в клинических исследованиях включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистические антитела к OX40 при метастатическом раке почки (NCT03092856) и запущенных раковых заболеваниях и неоплазии (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистические антитела к OX40, в фазе 1 исследований рака (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистические антитела к OX40, при запущенных сóлидных опухолях (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистические антитела к OX40 (Medimmune/AstraZeneca), у пациентов, у которых имеется колоректальный рак (NCT02559024), рак молочной железы (NCT01862900), рак головы и шеи (NCT02274155) и метастатический рак предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) агонистические антитела к OX40, при запущенных раковых заболеваниях (NCT02737475).

[00457] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называющиеся, как 4-1BB). Агонисты CD137, которые изучают в клинических исследованиях включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer) агонистические антитела к CD137, при диффузной крупноклеточной-В-клеточной лимфоме (NCT02951156) и i при запущенных раковых заболеваниях и неоплазии (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистические антитела к CD137, при меланоме и раке кожи (NCT02652455) и глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981).

[00458] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучают в клинических исследованиях включают варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics) агонистические антитела к CD27, при плоскоклеточном раке головы и шеи, карциноме яичников,

колоректальном раке, почечноклеточном раке и глиобластоме (NCT02335918); лимфомах (NCT01460134); и глиоме и астроцитоме (NCT02924038).

[00459] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты рецептора индуцированного глюкокортикоидом фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучают в клинических исследованиях включают TRX518 (Leap Therapeutics), агонистические антитела к GITR, при злокачественной меланоме и других злокачественных сóлидных опухолях (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистические антитела к GITR, при сóлидных опухолях и лимфоме (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистические антитела к GITR, при запущенных раковых заболеваниях (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистические антитела к GITR, при сóлидных опухолях (NCT02132754) и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическая гексамерная молекула GITR-лиганда с доменом IgG1 Fc человека, при запущенных сóлидных опухолях (NCT02583165).

[00460] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают индуцируемый состимулятор Т-клеток (ICOS, также известный, как агонисты CD278). Агонисты ICOS, которые изучают в клинических исследованиях включают MEDI-570 (Medimmune), агонистические антитела к ICOS, при лимфомах (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистические антитела к ICOS в фазе 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистические антитела к ICOS в фазе 1 (NCT02904226).

[00461] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы килерного IgG-подобного рецептора (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучают в клинических исследованиях включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитела к KIR, при лейкозах (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломе (NCT02252263) и лимфоме (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) при миеломе (NCT01222286 и NCT01217203); и IPH4102 (Innate Pharma), антитела к KIR, которые связываются с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2), при лимфоме (NCT02593045).

[00462] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают CD47 ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучают в клинических исследованиях включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), антагонистический вариант (SIRPa), которые связываются с CD47 и предупреждают опосредуемую CD47/SIRPa передачу сигналов, в фазе 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный белок слияния, образованный связыванием N-концевого CD47-связывающего домена SIRPa с Fc доменом IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предупреждения выработки сигнала "не уничтожать" макрофагам, используется в клинических исследованиях в фазе 1 (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитела к CD47, при лейкозах (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), при колоректальной неоплазии и сóлидных опухолях (NCT02953782), остром миелолейкозе (NCT02678338) и лимфоме (NCT02953509).

[00463] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучают в клинических исследованиях включают MEDI9447 (Medimmune), антитела к CD73, при сóлидных опухолях (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитела к CD73, при сóлидных опухолях (NCT02754141).

[00464] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты белка стимулятора генов интерферона (STING, также известный, как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые изучают в клинических исследованиях включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, при лимфоме (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, в фазе 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

[00465] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), ингибитор CSF1R малой молекулы при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, метастатических и запущенных раковых заболеваниях (NCT02777710) и меланоме, немелкоклеточном раке легких, плоскоклеточном раке головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST) и раке яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитела к CSF-1R, при раке поджелудочной железы (NCT03153410), меланоме (NCT03101254) и сóлидных опухолях (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илокси]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), перорально доступный ингибитор CSF1R, при запущенных сóлидных опухолях (NCT02829723).

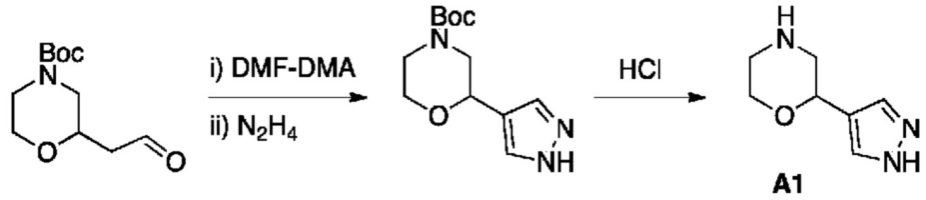
[00466] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучают в клинических исследованиях включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитела к NKG2A, при неоплазии головы и шеи (NCT02643550) и хроническом лимфолейкозе (NCT02557516).

[00467] В некоторых вариантах осуществления иммунный ингибитор контрольных точек выбран из группы, включающей ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или пидилизумаб.

ПРИМЕРЫ

[00468] Как показана в приведенных ниже примерах, в некоторых типичных вариантах осуществления соединения получают в соответствии с приведенными ниже общими методиками. Следует понимать, что, хотя в общих методиках описан синтез некоторых соединения, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже общие методики и другие методики, известные специалисту с общей подготовкой в данной области техники, можно использовать для всех соединений и подклассов и типов каждого из этих соединений, описанных в настоящем изобретении.

[00469] Синтез 1: 2-(1H-Пиразол-4-ил)морфолин A1.



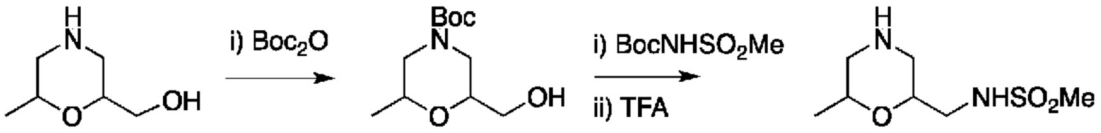
A1

[00470] Смесь трет-бутил-2-(2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксилата (5,77 г, 25 ммоля) и DMF-DMA (6,7 мл, 50 ммоля) в DMF (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в EtOH (100 мл) и при перемешивании при температуре окружающей среды добавляли гидразингидрат (1,3 мл, 26,5 ммоля). Через 3 ч растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме)

и получали трет-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат (2,35 г, 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,63 (s, 2H), 4,52 (dd, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,68 (td, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,51 (s, 9H); MS m/z: 254,1 $(M+H)^+$.

[00471] 3M HCl в MeOH (45 мл 3 M, 135 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (2,35 г, 9,3 ммоля) в DCM (75 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM/MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, которые отбрасывали. Продукт элюировали путем вымывания с помощью 2 M NH_3 в MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин A1 (1,27 г, 89%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,60 (s, 2H), 4,56 (dd, 1H), 3,98 (ddd, 1H), 3,77 (td, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (td, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H); MS m/z: 154,2 $(M+H)^+$.

[00472] Синтез 2: N-((6-Метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид A2.



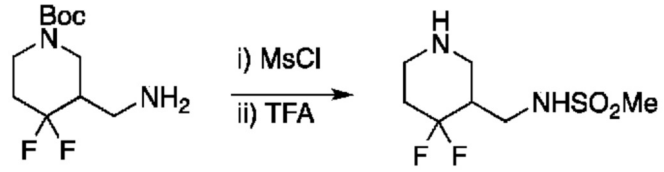
A2

[00473] Ди-трет-бутилдикарбонат (600 мг, 2,75 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору (6-метилморфолин-2-ил)метанола (300 мг, 2,3 ммоля) и Et_3N (835 мкл, 6 ммоля) в DCM (5 мл) при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали с помощью 0,5 M HCl (×1), водой (×2) и рассолом (×1). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали цис-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилат (225 мг, 42%) в виде бесцветного масла, ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 3,90 (s, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,94 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, 3H) и транс-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилат (170 мг, 32%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,00-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,66-3,49 (m, 3H), 3,38 (ddd, 1H), 3,15 (s, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (d, 3H).

[00474] К раствору цис-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата (225 мг, 1 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (280 мг, 1,4 ммоля) и PPh_3 (760 мг, 3 ммоля) в THF (10 мл) по каплям добавляли DEAD (330 мкл, 2 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии и получали цис-трет-бутил-2-[[трет-бутоксикарбонил(метилсульфонил)амино]метил]-6-метилморфолин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла. Это вещество переносили в DCM (10 мл) и добавляли TFA (2 мл, 26 ммоля) при температуре окружающей среды. Через 3 ч растворитель удаляли в

вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж, промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали цис-N-[(6-метилморфолин-2-ил)метил] метансульфонамид A2 (173 мг, 85%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,66 (br s, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,78 (dd, 2H), 2,47 (dd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 1,05 (d, 3H); MS m/z: 209 $(M+H)^+$.

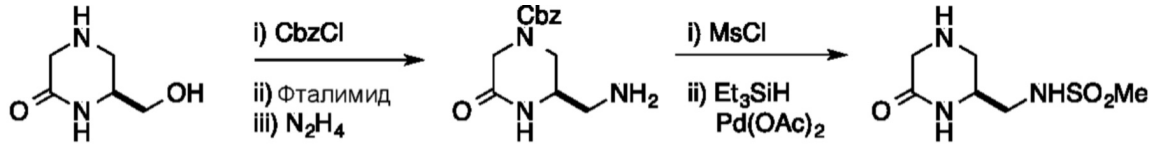
[00475] Синтез 3: N-((4,4-Дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A3.



A3

[00476] Метансульфонилхлорид (200 мкл, 2,6 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(аминометил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,8 ммоля) и Et_3N (400 мкл, 2,9 ммоля) в THF (11 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем пропускали через картридж для разделения фаз. Органическую фазу концентрировали и остаток переносили в DCM/TFA (2 мл/2 мл), перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали 2 M метанольным раствором аммиака. Раствор концентрировали в вакууме и получали белое твердое вещество N-((4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A3 (450 мг), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10 (t, 1H), 3,27 (ddd, 2H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 5H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 1H).

[00477] Синтез 4: (S)-N-((6-Оксопиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A4.



A4

[00478] Бензилхлорформиат (1,2 мл, 8,5 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору (6S)-6-(гидроксиметил)пиперазин-2-она (800 мг, 6,15 ммоля) и K_2CO_3 (5,95 г, 43 ммоля) в EtOAc (20 мл)/H_2O (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали бензил-(3S)-3-(гидроксиметил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (700 мг, 43%); MS m/z: 265 $(M+H)^+$.

[00479] DIAD (1,5 мл, 7,6 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору

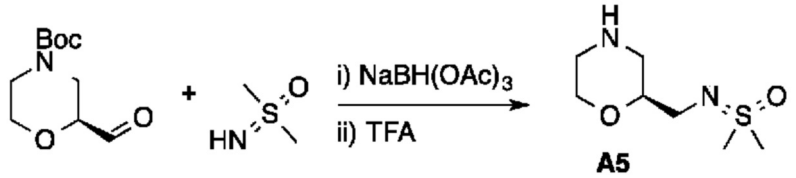
фталимида (1,11 г, 7,6 ммоля) и PPh_3 (1,75 мл, 7,6 ммоля) в DCM (10 мл) в атмосфере N_2. Раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли бензил-(3S)-3-(гидроксиметил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 1,9 ммоля). Раствор перемешивали в течение 18 ч, постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Раствор разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин слои разделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме и получали бензил-(3R)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-оксопиперазин-1-карбоксилат в виде масла (700 мг, чистота ~60%), которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 394 $(M+H)^+$.

[00480] Смесь бензил-(3R)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-оксопиперазин-1-карбоксилат (700 мг, 1,068 ммоля) и гидразингидрат (100 мкл, 2,04 ммоля) в этаноле (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Полученную суспензию фильтровали и белое твердое вещество тщательно промывали этанолом. Этанольный раствор загружали в ионообменный картридж, промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали и получали (R)-бензил-3-(аминометил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла, которое сразу использовали на следующей стадии (240 мг, 85%); MS m/z: 264 $(M+H)^+$.

[00481] Метансульфонилхлорид (100 мкл, 1,3 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору бензил-(3R)-3-(аминометил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 1 ммоля) и Et_3N (200 мкл, 1,4 ммоля) в DCM (5 мл) в атмосфере N_2. Раствор перемешивали в течение 3 ч, постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Через 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-(3S)-3-(метансульфонамидометил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилат в виде белого вспененного вещества (233 мг, 75%), которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 342 $(M+H)^+$.

[00482] Смесь бензил-(3S)-3-(метансульфонамидометил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0,7 ммоля), $Pd(OAc)_2$ (60 мг, 0,3 ммоля), Et_3SiH (500 мкл, 3 ммоля) и Et_3N (300 мкл, 2 ммоля) в DCM (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч в атмосфере N_2. Остаток пропускали через ионообменный картридж, промывали смесями MeOH/DCM и продукт элюировали с помощью 2 М NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали (S)-N-((6-оксопиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, A4 в виде белого твердого вещества (130 мг, 93%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 208 $(M+H)^+$.

[00483] Синтез 5: (S)-Диметил((морфолин-2-илметил)имино)-λ6-сульфанон A5.

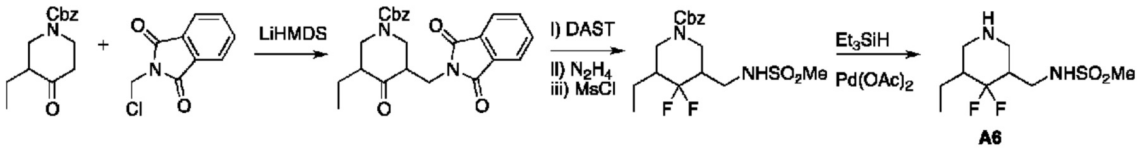


A5

[00484] Триацетоксиборогидрид натрия (1,26 г, 5,95 ммоля) добавляли к смеси трет-бутил-(2S)-2-формилморфолин-4-карбоксилата (320 мг, 1,5 ммоля) и (метилсульфонимидоил)метана (165 мг, 1,8 ммоля) в DCE (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (×2), рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-(S)-2-(((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)метил) морфолин-4-карбоксилат (343 мг); MS m/z: 293 $(M+H)^+$.

[00485] Остаток переносили в DCM (10 мл) и добавляли TFA (5 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток пропускали через ионообменный картридж, промывали смесями MeOH/DCM и продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали (S)-диметил((морфолин-2-илметил)имино)-λ6-сульфанон A5 в виде бледно-желтого масла (140 мг, 63%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,54 (s, 1H), 3,69 (ddd, 2H), 3,40 (td, 1H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,25 -3,23 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,81 -2,77 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,32 (dd, 1H); MS m/z: 193 $(M+H)^+$.

[00486] Синтез 6: N-((5-Этил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A6.



[00487] LiHMDS (5 мл 1M раствора, 5,0 ммоля) по каплям добавляли к раствору бензил-3-этил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,8 ммоля) в THF (14 мл), охлажденному до -78°C, в атмосфере N_2. Через 90 мин добавляли раствор 2-(хлорметил) изоиндолин-1,3-диона (1,0 г, 5,1 ммоля) в THF (2 мл). Раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем при 0°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (~2 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-этил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного смолообразного вещества (1,1 г), которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 421 $(M+H)^+$.

[00488] Смесь бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-этил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,6 ммоля) и DAST (6 мл, 45 ммоля) перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и реакцию осторожно останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и органическую фазу промывали рассолом,

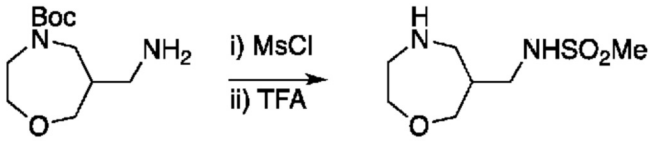
сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии и получали бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-этил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (200 мг, 17%); MS m/z: 423 $(M+H)^+$.

[00489] Это вещество растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли гидразингидрат (60 мкл, 1,2 ммоля). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч, затем выдерживали при температуре окружающей среды в течение 36 ч. Полученную суспензию разбавляли метанолом и пропускали через ионообменный картридж. Картридж промывали с помощью MeOH и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали и получали бензил-3-(аминометил)-5-этил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат в виде смолообразного вещества (115 мг); MS m/z: 313 $(M+H)^+$.

[00490] Это вещество растворяли в DCM (3 мл) в атмосфере N_2. Добавляли Et_3N (100 мкл, 0,7 ммоля) и раствор охлаждали в бане со льдом. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (50 мкл, 0,6 ммоля) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Реакцию останавливали с помощью нескольких капель насыщенного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 5 мин, затем фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении и получали бензил-3-этил-4,4-дифтор-5-(метилсульфонамидометил)пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (140 мг); MS m/z: 391 $(M+H)^+$.

[00491] Это вещество растворяли в DCM (3 мл) и $Pd(OAc)_2$ (35,23 мг, 0,2 ммоля), к реакционной смеси добавляли Et_3N (176,0 мкл, 1,3 ммоля) и Et_3SiH (381,5 мкл, 2,4 ммоля). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор выливали в ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали и получали N-((5-этил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, A6 в виде бесцветного смолообразного вещества (70 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 257 $(M+H)^+$.

[00492] Синтез 7: N-((1,4-Оксазепан-6-ил)метил)метансульфонамид A7.

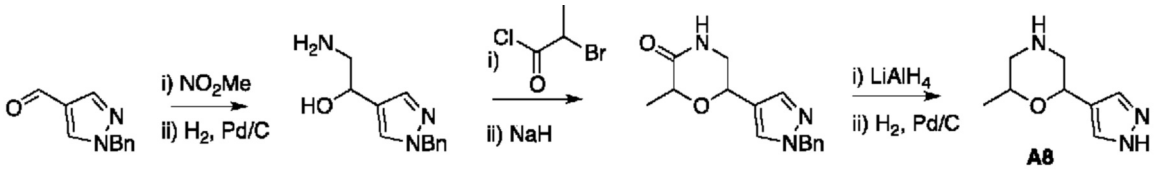


A7

[00493] Метансульфонилхлорид (150 мкл, 1,9 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-6-(аминометил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (300 мг, 1,3 ммоля) и Et_3N (300 мкл, 2,2 ммоля) в DCM (5 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью DCM. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, смесь перемешивали в течение 10 мин и органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в DCM/TFA (1:1, всего 1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и получали N-((1,4-оксазепан-6-ил)метил)

метансульфонамид, A7 в виде желтого масла (300 мг), которое использовали в следующей реакции без очистки при допущении о выделении моно-соли с TFA; MS m/z: 209 $(M+H)^+$.

[00494] Синтез 8: 2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин A8.



[00495] К раствору 1-бензилпиразол-4-карбальдегида (2 г, 10,7 ммоля) и нитрометана (7 мл, 129 ммоля), охлажденному в бане со льдом, добавляли Et_3N (150 мкл, 1,1 ммоля). Смесь перемешивали при охлаждении в течение 15 мин, затем при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-нитроэтанол в виде бесцветного масла (1 г, 37%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 248 $(M+H)^+$

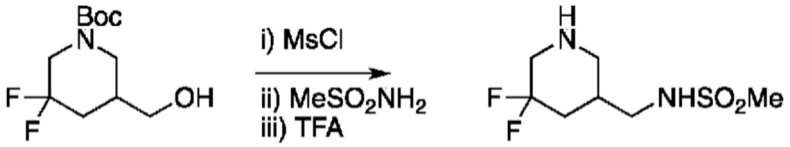
[00496] Смесь 1-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-нитроэтанола (100 мг, 0,4 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (20 мг, 0,2 ммоля) в метаноле (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч с подачей H_2 из баллона. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-амино-1-(1-бензилпиразол-4-ил)этанол в виде бесцветного смолообразного вещества (90 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 218 $(M+H)^+$.

[00497] 2-Бромпропаноилбромид (114 мг, 0,5 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору 2-амино-1-(1-бензилпиразол-4-ил)этанола (100 мг, 0,5 ммоля) и Et_3N (83 мкл, 0,6 ммоля) в DCM (4 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали 2 M водным раствором HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло. Это вещество переносили в THF (3 мл) и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли гидрид натрия (37 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,9 ммоля) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH, затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое смолообразное вещество (100 мг), MS m/z: 272 $(M+H)^+$, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

[00498] Смесь 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-метилморфолин-3-он (100 мг, 0,4 ммоля) и $LiAlH_4$ (184 мкл 2 M, 0,4 ммоля) в THF (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Полученную суспензию быстро охлаждали гранулами $Na_2SO_4.10H_2O$ и перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в MeOH (2 мл). К раствору добавляли три капли концентрированной HCl и Pd на C, влажного, Degussa (20 мг, 0,02 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды с подачей H_2 из баллона в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ионообменный картридж, промывали метанолом и

продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин A8 (23 мг), который сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 168 $(M+H)^+$.

[00499] Синтез 9: N-((5,5-Дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A9.



A9

[00500] Метансульфонилхлорид (151 мкл, 2 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору трет-бутил-3,3-дифтор-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (378 мг, 1,5 ммоля) и Et_3N (314 мкл, 2,3 ммоля) в DCM (7 мл) в атмосфере N_2. Раствор перемешивали в течение 18 ч, постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 15 мин смесь выливали в картридж для разделения фаз. Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3,3-дифтор-5-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (400 мг).

[00501Порцию этого вещества (100 мг, 0,3 ммоля) переносили в DMF (3 мл) в атмосфере N_2 и метансульфонамид (100 мг, 1,1 ммоля) и добавляли K_2CO_3 (150 мг, 1,1 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 24 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3,3-дифтор-5-(метилсульфонамидометил)пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (150 мг).

[00502] Это вещество переносили в TFA (1,5 мл)/DCM (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и выливали в ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5,5-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A9 в виде бесцветного масла (20 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 229 $(M+H)^+$.

[00503] Синтез 10: (R)-N-((6,6-Диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид A10.



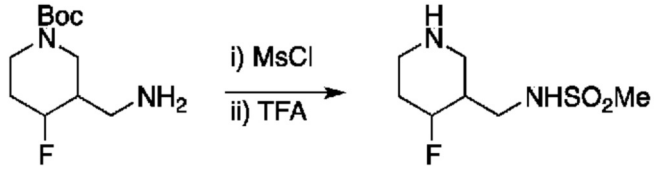
A10

[00504] Метансульфонилхлорид (80 мкл, 1 ммоля) при перемешивании добавляли к суспензии трет-бутил-(6S)-6-(аминометил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,8 ммоля) и Et_3N (175 мкл, 1,3 ммоля) в THF (10 мл) в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. DMF (2 мл) добавляли для содействия растворению и реакционную смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение еще 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (×2), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое масло (1 г); MS m/z: 323 $(M+H)^+$.

[00505] Это вещество растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2), затем переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM и продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в MeOH/DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[[(2R)-6,6-диметилморфолин-2-ил]метил]метансульфонамид A10 (122 мг, 67%) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,65 (s, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,22 (ddd, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (ddd, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,51 (dd, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

[00506] Синтез 11: N-((4-Фторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A11.

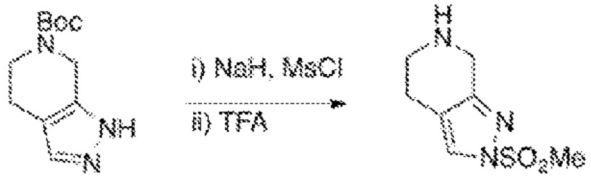


A11

[00507] Метансульфонилхлорид (100 мкл, 1,3 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,1 ммоля) и Et_3N (200 мкл, 1,4 ммоля) в DCM (3 мл) при охлаждении в бане со льдом. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью DCM. Смесь промывали 2 M водным раствором HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме.

[00508] Остаток переносили в DCM (2 мл) и TFA (2 мл, 26 ммоля), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли в MeOH и выливали в ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали 2 M метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((4-фторпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A11, который использовали без дополнительной очистки.

[00509] Синтез 12: 2-(Метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин A12.

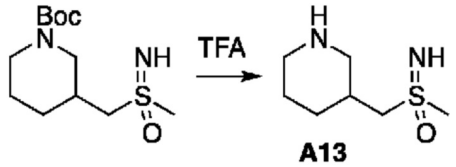


A12

[00510] NaH (79 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 2 ммоля) одной порцией добавляли к раствору трет-бутил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилата (400 мг, 1,8 ммоля) в THF (7 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Через 15 мин к раствору добавляли метансульфонилхлорид (166 мкл, 2,2 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали 2 М водным раствором NaOH и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме.

[00511] Остаток переносили в DCM (3 мл) и TFA (2 мл) и раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли в MeOH и выливали в ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин A12 в виде бесцветного масла (240 мг, 67%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 202 $(M+H)^+$.

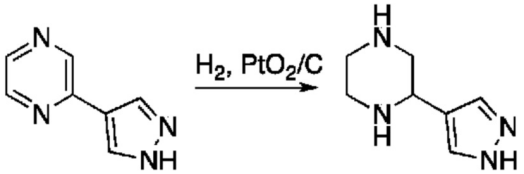
[00512] Синтез 13: Имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон A13.



A13

[00513] трет-Бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,2 ммоля) [см. синтез 35] растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (1,7 мл, 22 ммоля). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж, продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон A13 (250 мг, 65%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 3,34 -3,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,08 (ddtd, 1H), 1,75 (dq, 1H), 1,61 (dtq, 1H),1,37 (dtd, 1H).

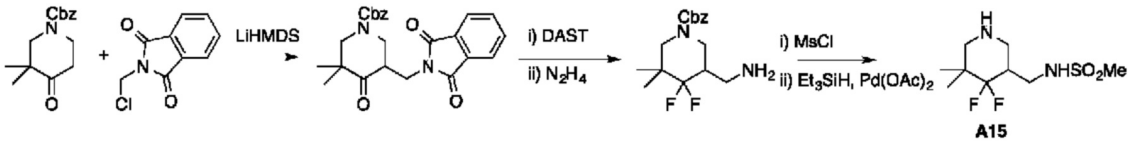
[00514] Синтез 14: 2-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин A14.



A14

[00515] Смесь 2-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (400 мг, 2,7 ммоля) и PtO_2 (100 мг, 0,4 ммоля) в MeOH (15 мл) встряхивали при температуре окружающей среды при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин A14 в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки; MS m/z: 153 $(M+H)^+$.

[00516] Синтез 15: N-((4,4-Дифтор-5,5-диметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A15.



A15

[00517] (Бис(триметилсилил)амино)литий (2,4 мл 1 М раствора в THF, 2,4 ммоля) по каплям добавляли к раствору бензил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2 ммоля) в THF (7 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Через 90 мин добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (560 мг, 3 ммоля) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (~2 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (180 мг, 21%); MS m/z: 421 $(M+H)^+$.

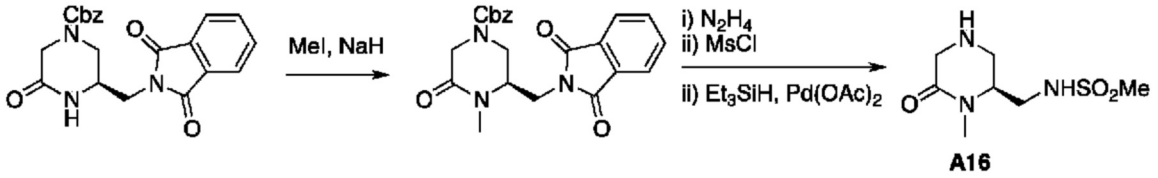
[00518] DAST (450 мкл, 3,4 ммоля) по каплям добавляли к раствору бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,4 ммоля) в DCM (3 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Через 5 мин баню со льдом удаляли и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч. К реакционной смеси добавляли еще 0,45 мл DAST. Через 16 ч реакцию останавливали путем осторожного добавления MeOH. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4,4-дифтор-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 34%); MS m/z: 443 $(M+H)^+$.

[00519] Остаток переносили в EtOH (2,8 мл) и гидразингидрат (30 мкл, 0,6 ммоля) добавляли. Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Полученную суспензию разбавляли метанолом и загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бледно-желтой смолы; MS m/z: 313 $(M+H)^+$.

[00520] Это вещество растворяли в DCM (5 мл) в атмосфере N_2. Добавляли метансульфонилхлорид (18 мкл, 0,2 ммоля) и Et_3N (40 мкл, 0,3 ммоля) при охлаждении в бане со льдом. После перемешивания в течение 5 мин баню со льдом удаляли и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM (3 мл). $Pd(OAc)_2$ (20 мг, 0,1 ммоля), Et_3N (100 мкл, 0,7 ммоля) и триэтилсилан (250 мкл, 1,6 ммоля) добавляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор выливали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((4,4-дифтор-5,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A15 в виде бесцветного

смолообразного вещества (50 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 257 $(M+H)^+$.

[00521] Синтез 16: (S)-N-((1-Метил-6-оксопиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A16.



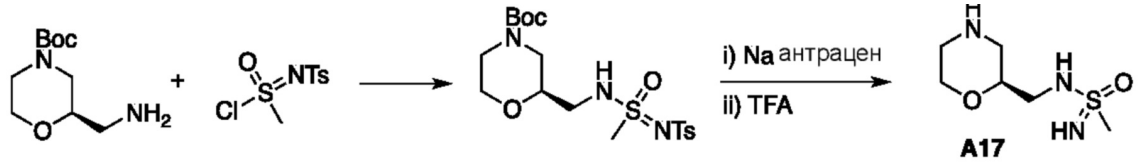
A16

[00522] NaH (30 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,75 ммоля) добавляли к раствору бензил-(3R)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,5 ммоля) в DMF (2 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Через 20 мин добавляли MeI (45 мкл, 0,7 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании смесью DCM/EtOAc) и получали бензил-(R)-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (13 мг, 6%); MS m/z: 408 $(M+H)^+$.

[00523] Это вещество переносили в EtOH (3 мл) и гидразингидрат (1 каплю) добавляли. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Раствор загружали в ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали желтое смолообразное вещество, которое переносили в DCM (2 мл). Добавляли Et_3N (45 мкл, 0,3 ммоля), затем метансульфонилхлорид (15 мкл, 0,2 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Остаток разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз, затем концентрировали в вакууме; MS m/z: 356 $(M+H)^+$.

[00524] Остаток переносили в DCM (2 мл) и Et_3SiH (50 мкл, 0,3 ммоля), добавляли Et_3N (45 мкл, 0,3 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (4 мг, 0,02 ммоля). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем разбавляли метанолом (3 мл) и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали коричневую смолу (~10 мг), содержащую (S)-N-((1-метил-6-оксопиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A16; MS m/z: 222 $(M+H)^+$. Это вещество сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[00525] Синтез 17: N-((S)-Морфолин-2-илметил)метансульфонимидамид A17.

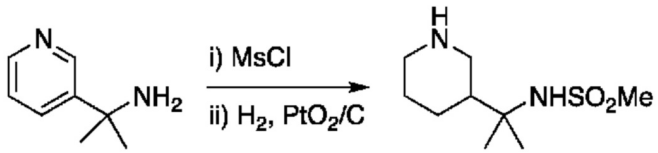


A17

[00526] N-Тозилметансульфонимидоилхлорид (297 мг, 3,7 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата (637 мг, 3 ммоля) и Et_3N (868 мкл, 6 ммоля) в DCM (15 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании смесью PE/EtOAc) и получали трет-бутил-(2S)-2-[[[S-метил-N-(п-толилсульфонил)сульфонимидоил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат в виде бесцветного масла (400 мг, 30%); MS m/z: 446 $(M-H)^-$.

[00527] Это вещество растворяли в THF (10 мл) в атмосфере аргона. Свежий раствор комплекса натрия с антраценом готовили путем добавления гранул натрия (270 мг, 12 ммоля) к суспензии антрацена (2,14 г, 12 ммоля) в THF (30 мл) в атмосфере аргона. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и получали темно сине/зеленый раствор. Этот раствор по каплям добавляли к раствору трет-бутил-(2S)-2-[[[S-метил-N-(п-толилсульфонил)сульфонимидоил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата, пока не сохранялась синяя окраска. Через 15 мин реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, (EtOAc+10% MeOH)/PE, от 5% до 100% при элюировании в градиентном режиме). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM (1 мл) и обрабатывали с помощью TFA (0,5 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали N-((S)-морфолин-2-илметил)метансульфонимидамид A17 в виде желтого масла (150 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,03 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,17 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 1H).

[00528] Синтез 18: N-(2-(Пиперидин-3-ил)пропан-2-ил)метансульфонамид A18.

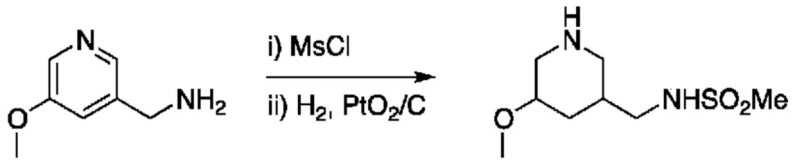


A18

[00529] Метансульфонилхлорид (200 мкл, 2,6 ммоля) добавляли к раствору 2-(3-пиридил)пропан-2-амина (250 мг, 1,8 ммоля) и Et_3N (400 мкл, 2,9 ммоля) в DCM (4 мл) при охлаждении в бане со льдом. Через 5 мин баню со льдом удаляли и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое смолообразное вещество (350 мг, 90%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 215 $(M+H)^+$.

[00530] Смесь N-[1-метил-1-(3-пиридил)этил]метансульфонамида (350 мг, 1,6 ммоля), PtO_2 (100 мг, 0,4 ммоля) и HCl (5 мл 3 М раствора в MeOH, 15 ммоля) встряхивали в течение 18 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(2-(пиперидин-3-ил)пропан-2-ил)метансульфонамид A18 в виде бесцветного масла (400 мг, 98%), которое использовали в следующей реакции без очистки (при допущении о моно-соли с HCl); MS m/z: 221 $(M+H)^+$.

[00531] Синтез 19: N-((5-Метоксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A19.

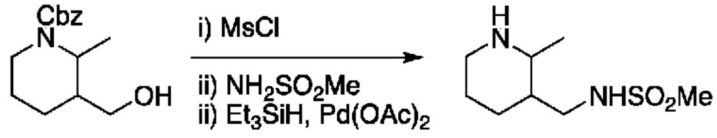


A19

[00532] Метансульфонилхлорид (400 мкл, 5,2 ммоля) по каплям добавляли к раствору (5-метокси-3-пиридил)метанамина (500 мг, 3,6 ммоля) в DCM (10 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали в вакууме и получали N-[(5-метокси-3-пиридил)метил] метансульфонамид в виде коричневого масла (770 мг); MS m/z: 217 $(M+H)^+$, которое сразу использовали в следующей реакции.

[00533] Смесь N-[(5-метокси-3-пиридил)метил]метансульфонамида (300 мг, 1,4 ммоля), PtO_2 (150 мг, 0,6 ммоля) и HCl (15 мл 3 М раствора в MeOH, 45 ммоля) встряхивали в течение 18 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5-метоксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A19 в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки (при допущении о моно-соли с HCl); MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

[00534] Синтез 20: N-((2-Метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A20.



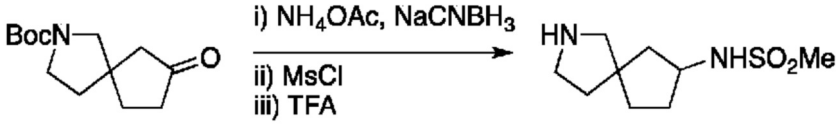
A20

[00535] Et_3N (400 мкл, 2,9 ммоля), затем метансульфонилхлорид (200 мкл, 2,6 ммоля) добавляли к раствору бензил-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,9 ммоля) в DCM (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали в вакууме; MS m/z: 342 $(M+H)^+$. Остаток переносили в DMF (5 мл). Метансульфонамид (600 мг, 6,3 ммоля) и K_2CO_3 (1,0 г, 7,2 ммоля) добавляли к раствору, который перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и водой. После

перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании смесью PE/EtOAc) и получали бензил-3-(метансульфонамидометил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтого масла (210 мг, 33% за две стадии); MS m/z: 341 $(M+H)^+$.

[00536] Суспензию бензил-3-(метансульфонамидометил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,6 ммоля), Et_3SiH (300 мкл, 1,9 ммоля), $Pd(OAc)_2$ (80 мг, 0,36 ммоля) и Et_3N (200 мкл, 1,4 ммоля) в DCM (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли с помощью MeOH и загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A20 в виде коричневого масла (120 мг, 97%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 207 $(M+H)^+$.

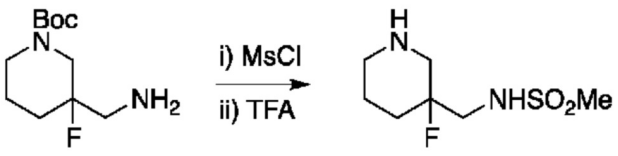
[00537] Синтез 21: N-(2-Азаспиро[4.4]нонан-7-ил)метансульфонамид A21.



A21

[00538] трет-Бутил-8-оксо-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат (100 мг, 0,4 ммоля) и ацетат аммония (300 мг, 3,9 ммоля) перемешивали в метаноле (2 мл) при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (26 мг, 0,4 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Раствор загружали в ионообменный картридж, промывали метанолом и продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (60 мг). Это вещество переносили в DCM (3 мл) и Et_3N (70 мкл, 0,5 ммоля), затем добавляли метансульфонилхлорид (30 мкл, 0,4 ммоля). Через 1 ч раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 2 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в TFA (500 мкл, 6,5 ммоля) и DCM (3 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме и получали N-(2-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)метансульфонамид A21 в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции (при допущении о моно-соли с TFA); MS m/z: 219 $(M+H)^+$.

[00539] Синтез 22: N-((3-Фторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A22.

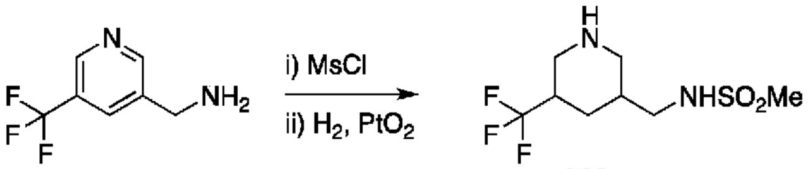


A22

[00540] Метансульфонилхлорид (82 мкл, 1,1 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(аминометил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (206 мг, 0,9 ммоля) и Et_3N (185 мкл,

1,3 ммоля) в DCM (7 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Через 10 мин смесь пропускали через картридж для разделения фаз. Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток переносили в DCM (2 мл)/TFA (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды смесь концентрировали в вакууме и получали N-((3-фторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A22, который сразу использовали в следующей реакции без очистки (при допущении о моно-соли с TFA); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,31-3,27 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,75-1,45 (замаскированный, 3H).

[00541] Синтез 23: N-((5-(Трифторметил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A23.

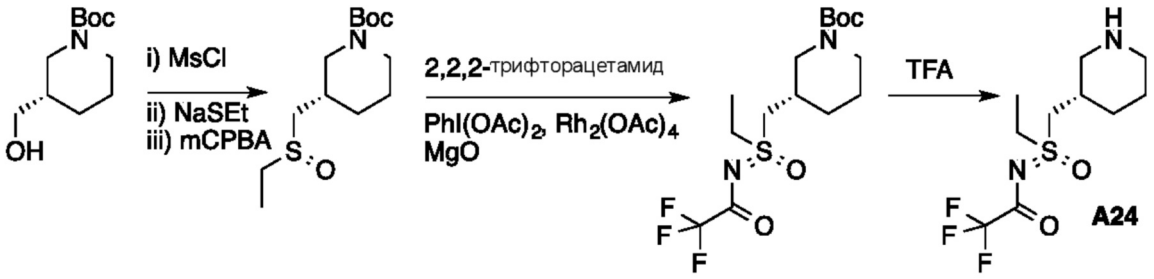


A23

[00542] В круглодонную колбу помещали [5-(трифторметил)-3-пиридил]метанамин (358 мг, 2 ммоля), Et_3N (566 мкл, 4 ммоля) в DCM (7 мл) в атмосфере N_2. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (315 мкл, 4 ммоля). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, затем реакцию останавливали с помощью нескольких капель насыщенного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 5 мин. Смесь пропускали через картридж для разделения фаз и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Фракции продукта концентрировали в вакууме и получали N-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]метансульфонамид в виде белого твердого вещества (32 мг, 6%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94-8,88 (m, 1H), 8,88-8,83 (m, 1H), 8,21-8,08 (m, 1H), 7,71 (t, 1H), 4,34 (d, 2H), 2,96 (s, 3H).

[00543] Суспензию N-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]метил]метансульфонамида (32 мг, 0,14 ммоля) и PtO_2 (50 мг, 0,2 ммоля) в HCl (1 мл 3 М, 3 ммоля) и MeOH (761 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Катализатор отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж, продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A23 в виде белого твердого вещества (23 мг, 64%); MS m/z: 261 $(M+H)^+$.

[00544] Синтез 24: N-[Этил(оксо)[(3S)-пиперидин-3-илметил]-λ6-сульфанилиден]-2,2,2-трифторацетамид A24.



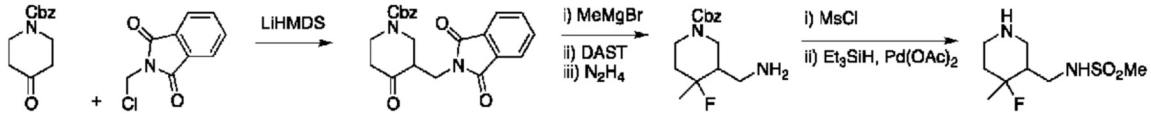
[00545] В круглодонную колбу помещали трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил) пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 5 ммоля) и Et_3N (1,4 мл, 10 ммоля) в DCM (11 мл) в атмосфере N_2. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (791 мкл, 10 ммоля). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 5 мин, затем пропускали через картридж для разделения фаз. Органический слой концентрировали в вакууме и получали трет-Бутил-(3S)-3-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,4 г), который сразу использовали в следующей реакции.

[00546] трет-Бутил-(3S)-3-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,7 ммоля) переносили в DMF (5 мл) и добавляли этилсульфонилнатрий (538 мг, 5 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в герметизированной пробирке в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50% при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-(3S)-3-(этилсульфанилметил)пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 35%).

[00547] mCPBA (130 мг, 0,6 ммоля) порциями добавляли к раствору в холодной смеси лед/рассол (-15°C) трет-бутил-(3S)-3-(этилсульфанилметил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,6 ммоля) в DCM (3 мл). После завершения добавления реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$. После перемешивания в течение 1 ч смесь пропускали через картридж для разделения фаз и органическую фазу концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-(3S)-3-(этилсульфинилметил) пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 91%), который сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 276 $(M+H)^+$).

[00548] Ацетат родия(II) (12 мг, 0,03 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-(3S)-3-(этилсульфинилметил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,5 ммоля), 2,2,2-трифторацетамида (123 мг, 1 ммоля), диацетоксийодбензола (263 мг, 0,8 ммоля) и MgO (88 мг, 2 ммоля) в DCM (6 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (200 мг). Это вещество переносили в DCM (2,2 мл) и добавляли TFA (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток, N-[этил(оксо)[(3S)-пиперидин-3-илметил]-λ6-сульфанилиден]-2,2,2-трифторацетамид A24 (120 мг), использовали в следующей реакции без очистки (при допущении о моно-соли с TFA); MS m/z: 287 $(M+H)^+$.

[00549] Синтез 25: N-((4-Фтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A25.



A25

[00550] В круглодонную колбу помещали бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) метил]-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,58 г, 6 ммоля) в THF (58 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли MeMgBr (2,4 мл 3 M, 7 ммоля). Через 2 ч дополнительно добавляли MeMgBr (1 мл 3 M, 2,9 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (3 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного вспененного вещества (1,28 г, 52%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 409 $(M+H)^+$.

[00551] Бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,28 г, 3 ммоля) растворяли в DCM (25 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DAST (414 мкл, 3 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем реакцию останавливали путем добавления MeOH (2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью DCM и органические вещества промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 340 мг смеси искомого продукта и побочного продукта с удаленным фтором. Эту смесь сразу использовали в следующей реакции.

[00552] Смесь неочищенного бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-фтор-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (340 мг, 0,8 ммоля) и гидразингидрата (314 мкл, 3 ммоля) в EtOH (15 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью MeOH и загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 M метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали бензил-3-(аминометил)-4-фтор-4-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтой смолы (100 мг), которую сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 281 $(M+H)^+$.

[00553] В круглодонную колбу помещали бензил-3-(аминометил)-4-фтор-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,35 ммоля), Et_3N (96 мкл, 0,7 ммоля) в DCM (2 мл) в атмосфере N_2. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (54 мкл, 0,7 ммоля). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ при перемешивании в течение 5 мин, затем пропускали через картридж для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали коричневое масло, которое сразу использовали в следующей реакции (120 мг); MS m/z: 359 $(M+H)^+$.

[00554] Бензил-4-фтор-3-(метансульфонамидометил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

(120 мг, 0,3 ммоля) переносили в DCM (2 мл). Добавляли $Pd(OAc)_2$ (34 мг, 0,15 ммоля), Et_3N (170 мкл, 1 ммоля) и Et_3SiH (390 мкл, 2 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((4-фтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A25 в виде коричневой смолы (60 мг), которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 225 $(M+H)^+$.

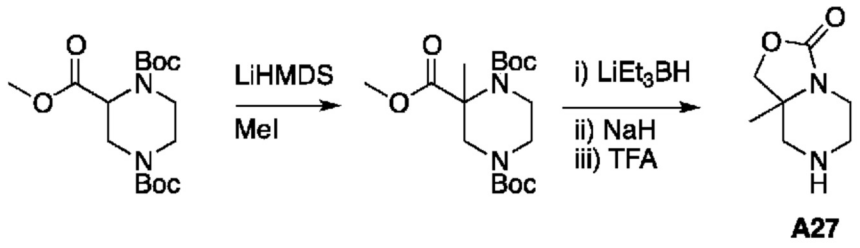
[00555] Синтез 26: 3-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)пиперидин A26.



[00556] В сосуд для микроволновой печи помещали гидрат соли 1-бензилпиперидин-3-она с HCl (100 мг, 0,4 ммоля), 3,3-дифторазетидингидрохлорид (80 мг, 0,6 ммоля) и AcOH (47 мкл, 0,8 ммоля) в THF (1 мл). Полученную суспензию перемешивали при 50°C до образования прозрачного раствора, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (261 мг, 1,2 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем ей давали охладиться до температуры окружающей среды и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1-бензил-3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиперидин, который сразу использовали на следующей стадии.

[00557] Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 2 две капли концентрированной HCl (~15 мг, ~0,4 ммоля). Колбу дегазировали и заполняли с помощью N_2 (×3 цикла вакуум - N_2) и одной порцией добавляли Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас. (44 мг, 0,1 ммоля). Колбу снабжали баллоном с водородом и заполняли (×3 цикла вакуум - водород). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 3-(3,3-дифторазетидин-1-ил) пиперидин A26, который сразу использовали в следующей реакции (при допущении о количественном превращении в соль с HCl); MS m/z: 177 $(M+H)^+$.

[00558] Синтез 27: 8a-Метилтетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3(5H)-он A27.



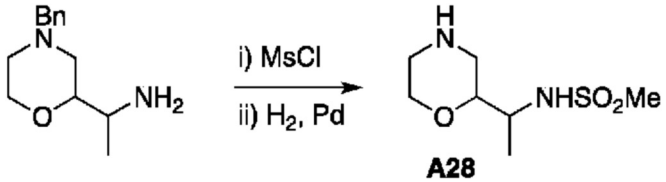
[00559] LiHMDS (9,9 мл 1 М, 9,9 ммоля) добавляли к раствору 1,4-ди-трет-бутил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (2,0 г, 5,8 ммоля) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Через 45 мин медленно добавляли йодметан (615 мкл, 9,9 ммоля) в THF (5 мл). Смеси давали медленно нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению между

DCM и насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании смесью DCM/MeOH) и получали 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат в виде бесцветного масла (1,5 г, 72%); MS m/z: 359 $(M+H)^+$.

[00560] Триэтилборогидрид лития (10,5 мл 1M, 10,5 ммоля) при перемешивании медленно добавляли к раствору 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (1,5 г, 4,2 ммоля) в THF (37,5 мл) при 0°C. Через 10 мин реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH при элюировании в градиентном режиме). Продукт сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 330 $(M+H)^+$.

[00561] TFA (1 мл, 13 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-8a-метил-3-оксо-1,5,6,8-тетрагидрооксазоло[3,4-a]пиразин-7-карбоксилата (50 мг, 0,2 ммоля) в DCM (3 мл). Через 20 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 8a-метилтетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3(5H)-он A27, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (при допущении о количественном выходе в виде моно-соли с TFA); MS m/z: 157 $(M+H)^+$.

[00562] Синтез 28: N-(1-(Морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид A28.



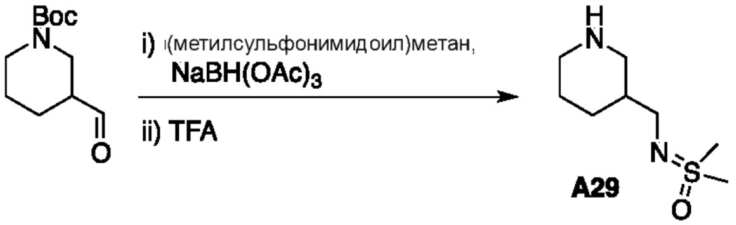
A28

[00563] В круглодонную колбу помещали 1-(4-бензилморфолин-2-ил)этанамин (520 мг, 2,4 ммоля) и Et_3N (658 мкл, 4,7 ммоля) в DCM (11 мл) в атмосфере N_2. Смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (164 мкл, 2 ммоля). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Через 5 мин реакционную смесь пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло (700 мг) сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 299 $(M+H)^+$.

[00564] В круглодонную колбу помещали N-[1-(4-бензилморфолин-2-ил)этил] метансульфонамид (700 мг, 2 ммоля) в MeOH (10 мл) и добавляли концентрированную HCl (196 мкл, 2 ммоля). Колбу дегазировали и заполняли с помощью N_2 (×3 цикла вакуум - N_2) и одной порцией добавляли Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас. (249 мг, 0,2 ммоля). Колбу соединяли с баллоном с водородом и заполняли (×3 цикла вакуум - водород). Реакционную смесь энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле и загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 M метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(1-(морфолин-2-ил)этил) метансульфонамид A28 (450 мг), который сразу использовали в следующей реакции

без дополнительной очистки; MS m/z: 209 $(M+H)^+$.

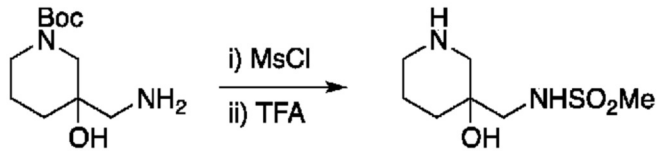
[00565] Синтез 29: Диметил[(пиперидин-3-илметил)имино]-λ6-сульфанон A29.



[00566] $NaBH(OAc)_3$ (455 мг, 2 ммоля) добавляли к смеси трет-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 1 ммоля) и (метилсульфонимидоил)метана (50 мг, 0,5 ммоля) в DCE (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде, значение pH устанавливали равным ~1 с помощью 2 M водного раствора HCl и смесь экстрагировали с помощью DCM (×3). Значение pH устанавливали равным ~ 9 с помощью 2 M NaOH и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (83 мг, 53%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,05-3,90 (m, 2H), 3,02 (2×s, 6H), 2,95 (dd, 2H), 2,82 (br s, 1H), 2,61 (dd, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,60 (br s, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,24-1,16 (m, 1H); MS m/z: 291 $(M+H)^+$.

[00567] TFA (500 мкл, 6,5 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-3-({[диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата (82 мг, 0,3 ммоля) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH/DCM, затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH/DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали диметил[(пиперидин-3-илметил)имино]-λ6-сульфанон A29 в виде бесцветного масла (51 мг, 96%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 3,19 (dd, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,92 (dd, 2H), 2,57 (td, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 1H); MS m/z: 191 (M+H).

[00568] Синтез 30: N-((3-Гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A30.

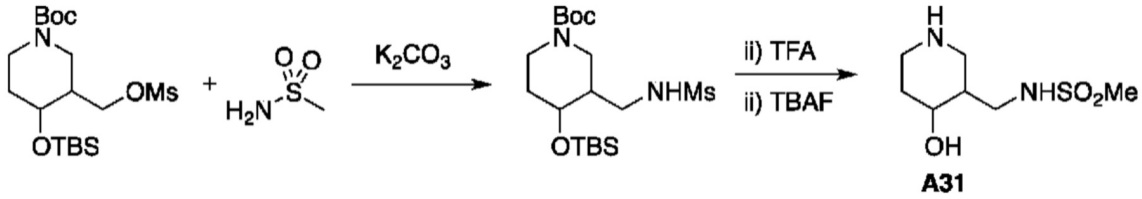


A30

[00569] Раствор трет-бутил-3-(аминометил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (333 мг, 1,4 ммоля) и Et_3N (605 мкл, 4,3 ммоля) в DCM (10 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (123 мкл, 1,6 ммоля) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали масло. Это вещество растворяли в DCM (3 мл)

и обрабатывали с помощью TFA (1,67 мл, 22 ммоля) при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали с помощью MeOH/DCM, затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((3-гидроксипиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A30 в виде масла (289 мг), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z 209 $(M+H)^+$.

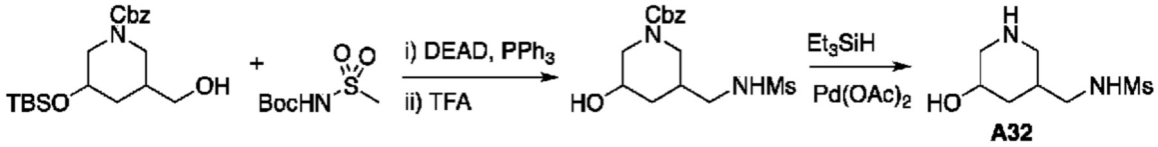
[00570] Синтез 31: N-((4-Гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A31.



A31

[00571] Метансульфонамид (846 мг, 9 ммоля), трет-бутил-4-[трет-бутил(диметил) силил]окси-3-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,08 г, 2,5 ммоля) и K_2CO_3 (1,23 г, 9 ммоля) объединяли в DMF (12 мл) и нагревали при 120°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом (×2). Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали с помощью DCM (3 мл) и TFA (3 мл, 39 ммоля) и смесь перемешивали при 40°C в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали с помощью TBAF (12,7 мл 1 M раствора в THF, 12,7 ммоля) и перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали N-((4-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A31, который использовали в следующей реакции без очистки при допущении о количественном превращении; MS m/z 209 $(M+H)^+$.

[00572] Синтез 32: N-((5-Гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A32.



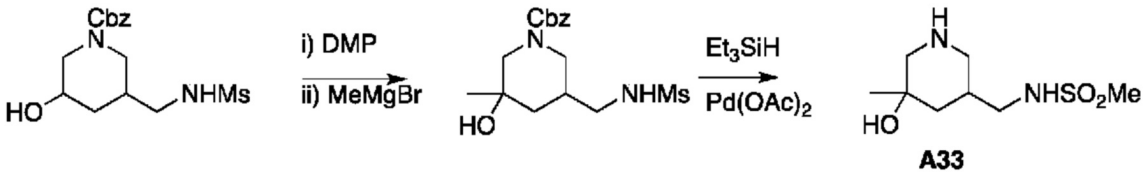
A32

[00573] трет-Бутил-N-метилсульфонилкарбамат (1,11 г, 5,7 ммоля), бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,43 г, 3,8 ммоля) и Ph_3P (2,97 г, 11,33 ммоля) растворяли в THF (15 мл). К смеси при температуре окружающей среды по каплям добавляли DEAD (1,25 мл, 7,9 ммоля). Через 3 ч смесь разбавляли с помощью EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюент PE). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM (5 мл) и TFA (5 мл, 65 ммоля) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем нагревали при 40°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-гидрокси-5-(метансульфонамидометил)

пиперидин-1-карбоксилат (313 мг, 24%); MS m/z 343 $(M+H)^+$.

[00574] Это вещество растворяли в DCM (10 мл). Полученный раствор последовательно обрабатывали N, N-диэтиленамином (127 мкл, 0,9 ммоля), с помощью $Pd(OAc)_2$ (103 мг, 0,46 ммоля) и Et_3SiH (950 мкл, 6 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж, промывали смесью MeOH/DCM, затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5-гидроксипиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A32, который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки при допущении о количественном превращении; MS m/z: 209 $(M+H)^+$.

[00575] Синтез 33: N-((5-Гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, A33.

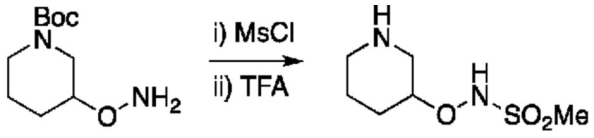


A33

[00576] Бензил-3-гидрокси-5-(метансульфонамидометил)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,58 ммоля) растворяли DCM (20 мл) в атмосфере N_2. Перйодинан Десса-Мартина (396 мг, 0,9 ммоля) добавляли при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем дополнительно добавляли перйодинан Десса-Мартина (200 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления 1:1 смеси насыщенный водный раствор бикарбоната натрия: насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (15 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме; MS m/z: 341 $(M+H)^+$.

[00577] Остаток растворяли в THF (10 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли MeMgBr (388 мкл 3 M, 1,2 ммоля). Охлаждающую баню удаляли и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 2 ч дополнительно добавляли MeMgBr (388 мкл 3 M, 1,2 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Дополнительно добавляли MeMgBr (1,9 мл 3 M) и еще через 5 ч реакцию останавливали путем добавления воды (3 мл). Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (200 мг) растворяли в DCM (10 мл) и обрабатывали с помощью $Pd(OAc)_2$ (42 мг, 0,19 ммоля), Et_3N (235 мкл, 1,7 ммоля) и Et_3SiH (421 мкл, 2,6 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 и через 7 ч дополнительно добавляли Et_3SiH (421 мкл, 2,6 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (42 мг, 0,19 ммоля). Через 90 мин реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH и загружали в ионообменный картридж. Продукт элюировали 2 M метанольным раствором аммиака и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток, который содержал искомый продукт N-((5-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A33, сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

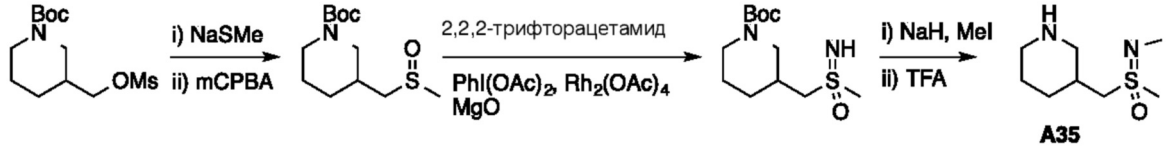
[00578] Синтез 34: N-(Пиперидин-3-илокси)метансульфонамид A34.



A34

[00579] Раствор трет-бутил-3-аминооксипиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 9,7 ммоля) и Et_3N (2,71 мл, 19,4 ммоля) в DCM (10 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (751 мкл, 9,7 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Полученную суспензию фильтровали, промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc при элюировании в градиентном режиме). Фракции продукта концентрировали в вакууме и остаток переносили в DCM (10 мл). Добавляли TFA (7,48 мл, 97,10 ммоля) и после перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды смесь концентрировали в вакууме. Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(пиперидин-3-илокси)метансульфонамид A34 (876 мг, 46%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,73 (tt, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,68 (dt, 1H), 2,45 (dt, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,61 (dtt, 1H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H).

[00580] Синтез 35: Метил(метилимино)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон, A35.



A35

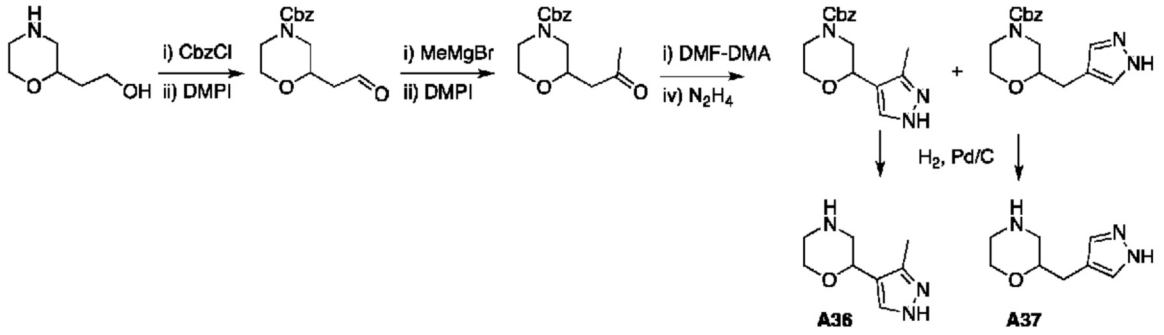
[00581] NaSMe (4,06 г, 58 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (8,5 г, 29 ммоля) в EtOH (170 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали бледно-желтое масло (6,9 г). Это вещество растворяли в DCM (100 мл), раствор охлаждали в бане со льдом и порциями добавляли mCPBA (6,93 г чистоты 70% мас./мас., 28 ммоля). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем подвергали распределению между DCM, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 72% за две стадии) в виде бесцветного масла.

[00582] трет-Бутил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 21,0 ммоля), 2,2,2-трифторацетамид (5,23 г, 46,3 ммоля), (диацетоксийодо)бензол (10,17 г, 31,6 ммоля) и оксид магния (3,39 г, 84,2 ммоля) растворяли в DCM (250 мл) и добавляли димер ацетата родия(II) (0,9 г, 2,04 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (50 мл) и воде (10 мл) и добавляли K_2CO_3

(17,44 г, 126,2 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем нагревали при 50°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в метаноле (5 мл) и ацетонитрил/вода (3:1 смесь, 5 мл). Через 1,5 ч при 90°C смесь охлаждали, разбавляли в EtOAc и промывали рассолом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-((S-метилсульфонимидоил)метил) пиперидин-1-карбоксилат (5,96 г) в виде масла янтарного цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

[00583] трет-Бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 7,2 ммоля) растворяли в THF (12 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и при перемешивании добавляли NaH (868 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 22 ммоля), затем MeI (5,4 мл 2 М раствора в TBME, 10,85 ммоля). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Дополнительно добавляли NaH (289 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 1 экв.) и MeI (5,4 мл 2 М раствора в TBME, 10,85 ммоля). Через 5 ч реакцию останавливали, по каплям добавляя воду. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали масло (1,59 г). Это вещество растворяли в DCM (3 мл), обрабатывали с помощью TFA (3 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали метил(метилимино)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон A35 (612 мг, 44%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 3,39 (s, 1H), 3,32- 3,25 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,79 -1,70 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).

[00584] Синтез 36: 2-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин A36 и 2-((1H-пиразол-4-ил)метил)морфолин A37.



[00585] Бензилхлорформиат (5,9 мл, 41 ммоля) по каплям добавляли к охлажденному льдом раствору 2-морфолин-2-илэтанола (4,5 г, 34 ммоля) и DIPEA (9 мл, 52 ммоля) в DCM (50 мл) в атмосфере N_2. Раствору давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 18 ч. Раствор разбавляли 2 М водным раствором HCl, перемешивали в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×3) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-2-(2-гидроксиэтил)морфолин-4-карбоксилат (7,18 г, 79%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,41-7,33 (m, 5H), 5,17 (d, 2H), 4,04-3,91 (m, 3H), 3,81 (t, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,73 (s, 2H); MS m/z: 266 $(M+H)^+$.

[00586] Перйодинан Десса-Мартина (11,5 г, 27 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-2-(2-гидроксиэтил)морфолин-4-карбоксилата (7,18 г, 27 ммоля) в DCM (100 мл) при 0°C и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления 1:1 смеси насыщенный водный раствор $NaHCO_3$/раствор тиосульфата натрия, перемешивали в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2) и объединенные органические экстракты промывали смесью 1:1 насыщенный водный раствор $NaHCO_3$/раствор тиосульфата натрия (×2) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-2-(2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксилат (6,91 г, 97%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 9,79 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 5,17 (d, 2H), 4,09- 3,88 (m, 4H), 3,59 (br t, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (ddd, 1H), 2,51 (dd, 1H).

[00587] MeMgBr (1,8 мл 3 M, 5,4 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-2-(2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксилата (720 мг, 2,7 ммоля) в THF (20 мл) при 0°C и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 20 ч. Реакцию останавливали путем добавления 2 M HCl и смесь экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-2-(2-гидроксипропил)морфолин-4-карбоксилат (563 мг, 74%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,43-7,32 (m, 5H), 5,19-5,14 (m, 2H), 4,13-3,93 (m, 4H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,22 (dd, 3H); MS m/z: 280 $(M+1)^+$.

[00588] Перйодинан Десса-Мартина (855 мг, 2 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-2-(2-гидроксипропил)морфолин-4-карбоксилата (563 мг, 2 ммоля) в DCM (10 мл) при 0°C и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 24 ч. Реакцию останавливали путем добавления смеси 1:1 насыщенный водный раствор $NaHCO_3$/раствор тиосульфата натрия, перемешивали в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2) и объединенные органические экстракты промывали смесью 1:1 насыщенный водный раствор $NaHCO_3$/раствор тиосульфата натрия (×2) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-2-ацетонилморфолин-4-карбоксилат (558 мг, 100%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,41-7,33 (m, 5H), 5,20-5,14 (m, 2H), 3,96 (br d, 4H), 3,57 (t, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,21 (s, 3H); MS m/z: 278,2 $(M+H)^+$.

[00589] Смесь бензил-2-ацетонилморфолин-4-карбоксилата (557 мг, 2 ммоля) и DMF-DMA (270 мкл, 2 ммоля) в DMF (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 21 ч. Добавляли еще порцию DMF-DMA (140 мкл, 1,1 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 6 ч. Добавляли еще порцию DMF-DMA (100 мкл, 0,75 ммоля) и

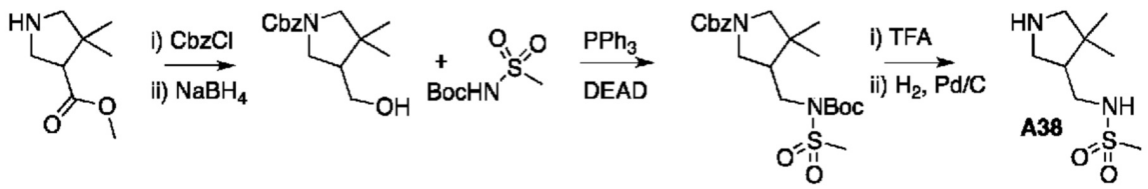
реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток сразу использовали при допущении о 100% выходе и чистоте.

[00590] Гидразингидрат (100 мкл, 2 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-2-(4-(диметиламино)-2-оксобут-3-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (668 мг, 2 ммоля) в EtOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Добавляли еще порцию гидразингидрата (100 мкл, 2 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-2-(1H-пиразол-3-илметил) морфолин-4-карбоксилат (215 мг, 36%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 10,19 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 5H), 6,14 (слабый d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,75 (s, 1H); MS m/z: 302 $(M+H)^+$; и бензил-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат (76 мг, 13%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,42 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,24 (s, 3H); MS m/z: 302 $(M+H)^+$.

[00591] Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас. (7 мг, 0,007 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (76 мг, 0,25 ммоля) в MeOH (1 мл) и EtOAc (1 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, затем дополнительно добавляли Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас. (7 мг, 0,07 ммоля) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч, затем катализатор удаляли фильтрованием и растворитель удаляли в вакууме и получали 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)морфолин A36 (41 мг, 98%); MS m/z: 168 $(M+H)^+$.

[00592] Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас., (20 мг, 0,02 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-2-(1H-пиразол-3-илметил)морфолин-4-карбоксилата (215 мг, 0,7 ммоля) в MeOH (1,5 мл)/EtOAc (1,5 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, затем катализатор удаляли фильтрованием и растворитель удаляли в вакууме и получали 2-(1H-пиразол-4-илметил)морфолин A37 (113 мг, 94%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 168 $(M+H)^+$.

[00593] Синтез 37: N-((4,4-Диметилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид A38.



[00594] Бензилхлорформиат (1,4 мл, 9,807 ммоля) при перемешивании по каплям добавляли к раствору метил-4,4-диметилпирролидин-3-карбоксилата (1 г, 6,36 ммоля) и DIPEA (2,4 мл, 13,78 ммоля) в DCM (20 мл) при 0°C и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и слои разделяли. Органический

слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 30% EtOAc/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали O1-Бензил-O3-метил-4,4-диметилпирролидин-1,3-дикарбоксилат (1,49 г, 81%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,32-7,22 (m, 5H), 5,11-5,04 (m, 2H), 3,74-3,59 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,31 (dd, J=28,1, 10,5 Hz, 1H), 3,14 (t, J=10,6 Hz, 1H), 2,69 (dt, J=17,6, 8,1 Hz, 1H), 1,15 (d, J=12,7 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H); MS m/z: 292,0 $(M+H)^+$.

[00595] O1-Бензил-O3-метил-4,4-диметилпирролидин-1,3-дикарбоксилат (1,49 г, 5 ммоля) в THF (10 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли $NaBH_4$ (580 мг, 15 ммоля) и MeOH (1 мл). Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 24 ч. Добавляли еще порцию $NaBH_4$ (580 мг, 15 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 4 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O и EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (×2), рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 30% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-4-(гидроксиметил)-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилат (898 мг, 67%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 264 $(M+H)^+$.

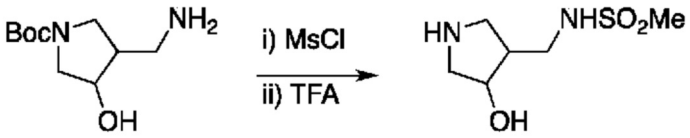
[00596] К раствору бензил-4-(гидроксиметил)-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,14 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (330 мг, 1,7 ммоля) и PPh_3 (890 мг, 3,4 ммоля) в THF (20 мл) по каплям добавляли DEAD (390 мкл, 2,5 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-4-[[трет-бутоксикарбонил (метилсульфонил)амино]метил]-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 441 $(M+H)^+$.

[00597] TFA (2 мл, 26 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-4-[[трет-бутоксикарбонил(метилсульфонил)амино]метил]-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата (502 мг, 1,1 ммоля) в DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (×2) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток сразу использовали на следующей стадии.

[00598] Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас. (60 мг, 0,06 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-4-(метансульфонамидометил)-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата (388 мг, 1,1 ммоля) в MeOH (10 мл) и EtOAc (10 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, затем катализатор удаляли фильтрованием и растворитель удаляли в вакууме. Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 M метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[(4,4-диметилпирролидин-3-ил)метил]метансульфонамид A38 (188 мг, 80%) в виде

бледно-желтого масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,88 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,73 (t, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); MS m/z: 207 $(M+H)^+$.

[00599] Синтез 38: N-((4-Гидроксипирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид A39.

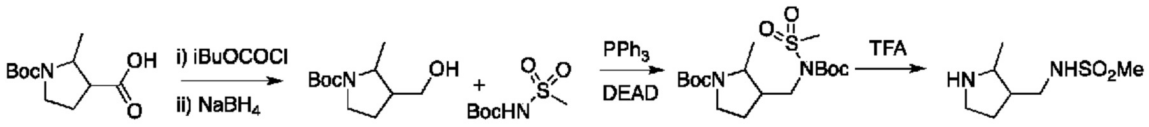


A39

[00600] Метансульфонилхлорид (115 мкл, 1,5 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-3-(аминометил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,2 ммоля) и Et_3N (250 мкл, 1,6 ммоля) в THF (10 мл) в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-гидрокси-4-(метансульфонамидометил)пирролидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтого масла.

[00601] TFA (0,5 мл) при перемешивании добавляли к раствору неочищенного трет-бутил-3-гидрокси-4-(метансульфонамидометил)пирролидин-1-карбоксилата (340 мг, 1,2 ммоля) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH и продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((4-гидроксипирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид A39 в виде бледно-оранжевого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 195 $(M+H)^+$.

[00602] Синтез 39: N-((2-Метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид A40.



A40

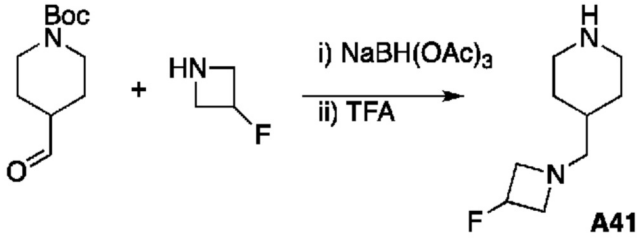
[00603] 1-трет-Бутоксикарбонил-2-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту (1 г, 4,4 ммоля) суспендировали в THF (20 мл) и охлаждали до -20°C. Добавляли Et_3N (910 мкл, 6,5 ммоля), затем изобутилхлорформиат (850 мкл, 6,6 ммоля). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 60 мин, затем $NaBH_4$ (250 мг, 6,6 ммоля) добавляли, затем метанол (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли воду для растворения солей и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (395 мг, 42%) в виде смеси диастереоизомеров (~1:1) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции.

[00604] К раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (394 мг, 1,8 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (530 мг, 2,7 ммоля) и PPh_3 (1,4 г, 5,3 ммоля) в THF (25 мл) по каплям добавляли DEAD (625 мкл, 4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток сразу использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 393 $(M+H)^+$.

[00605] TFA (2 мл, 26 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-3-[[трет-бутоксикарбонил(метилсульфонил)амино]метил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (718 мг, 1,83 ммоля) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч. Добавляли еще порцию TFA (5 мл, 65 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток загружали в ионообменный картридж и промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали N-[(2-метилпирролидин-3-ил)метил]метансульфонамид A40, который сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 193 $(M+H)^+$.

[00606] Синтез 40: 4-((3-Фторазетидин-1-ил)метил)пиперидин A41.



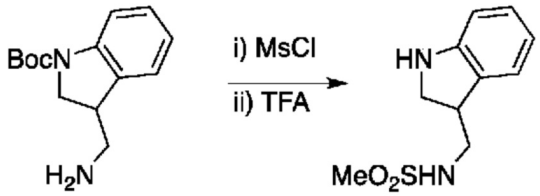
A41

[00607] Смесь 3-фторазетидингидрохлорида (1,0 г, 9 ммоля), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 11 ммоля), DIPEA (1,7 мл, 10 ммоля) и измельченных 4 Å молекулярных сит (1 г) в DCE (30 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (3,8 г, 18 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч. Смесь фильтровали через целит (промывка с помощью DCM) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-4-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (2,44 г); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20-5,04 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,31 (d, 2H), 1,62 (dd, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,08-0,82 (m, 2H).

[00608] TFA (5 мл, 65 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-4-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,44 г, 9 ммоля) в DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и эфиром (×2). Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали смесями MeOH/DCM

и затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пиперидин A41 в виде бледно-желтого масла (1,11 г, 72% за две стадии); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 5,11 (dtt, 1H), 3,59-3,48 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,87 (dt, 2H), 2,38 (td, 2H), 2,27 (d, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,31 (ttt, 1H), 1,04-0,83 (m, 2H).

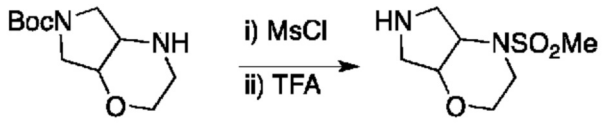
[00609] Синтез 41: N-(Индолин-3-илметил)метансульфонамид A42.



A42

[00610] трет-Бутил-3-(аминометил)индолин-1-карбоксилат (172 мг, 0,7 ммоля) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли DIPEA (241 мкл, 1,4 ммоля). Раствор охлаждали в бане со льдом и при перемешивании медленно добавляли метансульфонилхлорид (59 мкл, 0,8 ммоля). Через 5 мин добавляли воду (~0,2 мл) и реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. К остатку добавляли DCM (5 мл) и TFA (2 мл, 26 ммоля) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2), затем переносили в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали N-(индолин-3-илметил) метансульфонамид A42 в виде бледно-желтого стеклообразного вещества (115 мг, 73% за две стадии); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, 1H), 7,09 (dt, 1H), 7,01-6,90 (m, 1H), 6,61-6,45 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,20 (dt, J=12,6, 5,6 Hz, 1H), 2,98 (ddd, 1H), 2,89 (s, 3H); MS m/z: 227 $(M+H)^+$.

[00611] Синтез 42: 4-(Метилсульфонил)октагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин A43.

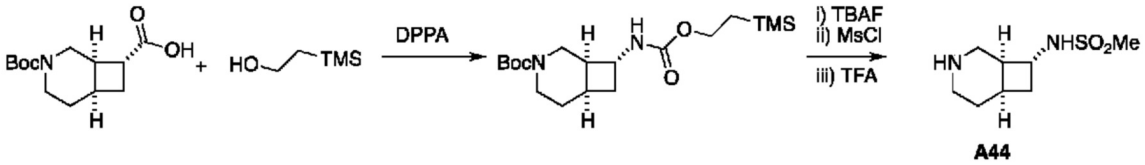


A43

[00612] трет-Бутил-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат (107 мг, 0,5 ммоля) растворяли в DCM (2 мл) в атмосфере N_2. Добавляли DIPEA (163 мкл, 1 ммоля) и смесь охлаждали в бане со льдом. При перемешивании добавляли метансульфонилхлорид (54 мкл, 0,7 ммоля). Через 1 ч добавляли воду (~0,1 мл) и смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл). Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали коричневое стеклообразное вещество (116 мг). Это вещество растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (2 мл). Через 30 мин

смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM. Остаток переносили в MeOH и пропускали через картридж SPE с бикарбонатом. Фильтрат концентрировали и получали 4-(метилсульфонил)октагидропирроло[3,4-b] [1,4]оксазин A43 в виде светло-коричневого масла (69 мг, 71% за две стадии), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 207 $(M+H)^+$.

[00613] Синтез 43: N-((1SR,6RS,8RS)-3-Азабицикло[4.2.0]октан-8-ил)метансульфонамид A44.



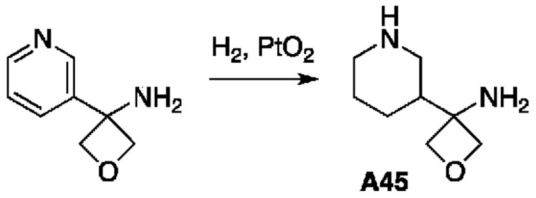
A44

[00614] (1SR,6RS,7RS)-4-трет-Бутоксикарбонил-4-азабицикло[4.2.0]октан-7-карбоновую кислоту (590 мг, 2,3 ммоля), DIPEA (886 мкл, 5 ммоля) и 2-триметилсилилэтанол (2,65 мл, 18,5 ммоля) растворяли в толуоле (20 мл) и кипятили с обратным холодильником. Медленно добавляли DPPA (1,1 мл, 5 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-5% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-(1S,6R,8R) -8-(((2-(триметилсилил)этокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилат в виде липкого коричневого твердого вещества (800 мг, 94%); MS m/z: 371 $(M+H)^+$.

[00615] Это вещество растворяли в THF (5 мл) в атмосфере N_2 и добавляли TBAF (3,3 мл 1 M, 3,2 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Дополнительно добавляли TBAF (3 мл 1 M, 3 ммоля). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и сразу очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло. Это вещество растворяли в DCM (5 мл) и раствор охлаждали до -5°C. Добавляли DIPEA (565 мкл, 3,2 ммоля), затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (84 мкл, 1,1 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч с повышением температуры до 5°C. Реакцию останавливали путем добавления небольшого количества воды, затем концентрировали досуха в вакууме. Остаток переносили в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-(1S,6R,8R)-8-(метилсульфонамидо)-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилат в виде стеклообразного вещества (70 мг, 21% за две стадии); MS m/z: 305 $(M+H)^+$.

[00616] Это вещество растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×3), затем переносили в MeOH и фильтровали через картридж SPE с бикарбонатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((1SR,6RS,8RS)-3-азабицикло[4.2.0] октан-8-ил)метансульфонамид A44 в виде бледно-желтого стеклообразного вещества (39 мг, 83%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 205 $(M+H)^+$.

[00617] Синтез 44: 3-(Пиперидин-3-ил)оксетан-3-амин A45.



[00618] 3-(3-Пиридил)оксетан-3-амингидрохлорид (100 мг, 0,5 ммоля) растворяли в MeOH (10 мл). Раствор в течение 8 ч рециркулировали через картридж с катализатором PtO_2 при 2,5 мл мин$^{-1}$ при давлении H_2, равном 60 бар, при 60°C в H-cube. Затем раствор концентрировали в вакууме и получали 3-(пиперидин-3-ил)оксетан-3-амин A45 в виде бледно-желтого твердого вещества (84 мг, 80%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 157 $(M+H)^+$.

[00619] Синтез 45: N-(((3S,5S)-4,4-Дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A46.



[00620] Бензил-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (20 г, 0,08 моля) растворяли в THF (300 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и в течение 20 мин по каплям добавляли LiHMDS (1 M в THF, 101,1 мл, 0,1 моля), поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания при -78°C в течение 90 мин раствор 2-(хлорметил) изоиндолин-1,3-дион (23,7 г, 0,12 моля) в THF (200 мл) по каплям добавляли в течение 25 мин, поддерживая температуру ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали при -78°C путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (65 мл) и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакцию повторяли и эти две полученные смеси объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и рассолом (300 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью EtOAc/PE). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из EtOAc и получали бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) метил)-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (7,56 г, 23%).

[00621] В колбу помещали бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (60 г, 0,15 моля) и охлаждали в бане лед/вода. Одной порцией добавляли DAST (325 мл, 2,5 моля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Полученный желтый раствор разбавляли с помощью DCM (1 л) и медленно добавляли к смеси лед/вода и твердого бикарбоната натрия при перемешивании верхним смесителем. Температура оставалась равной ниже 0°C и дополнительно добавляли бикарбонат натрия для поддержания pH 7-8. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 л). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью EtOAc/PE) и получали бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4,4-дифтор-

5-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде стеклообразного вещества (32,5 г, 51%); ^{1}H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 7,89-7,64 (4H, m), 7,42-7,11 (5H, m), 5,15-5,03 (2H, m), 4,39-4,07 (3H, m), 3,83-3,66 (1H, m), 2,97-2,60 (2H, m), 2,56-2,31 (1H, m), 2,08-1,89 (1H, m), 1,05 (3H, d) в виде смеси изомеров.

[00622] Препаративную хиральную надкритическую жидкостную хроматографию (условия: Chiralpak®IC 5 мкм, CO_2/iPrOH 90/10, 230 нм) использовали для выделения одного энантиомера бензил-(3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата, (98,7% ее).

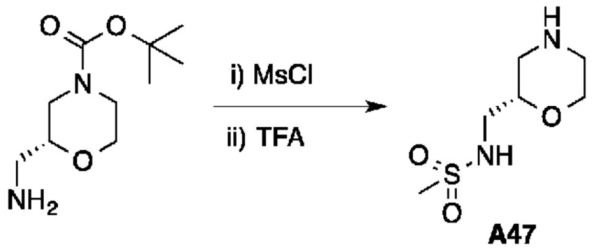
[00623] К суспензии бензил-(3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (9,6 г, 22,4 ммоля) в этаноле (144 мл) добавляли гидразингидрат (8,5 мл, 112 ммоля). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, затем ей давали охладиться до температуры окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и осадок промывали с помощью EtOH (×2). Фильтрат загружали в ионообменные картриджи (50 г×10). Картриджи промывали смесями MeOH/DCM, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и концентрировали в вакууме (×2), затем обрабатывали гептаном и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло сушили в вакууме в течение ночи и получали бензил-(3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде твердого вещества (6,77 г), которое сразу использовали в следующей реакции; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48-7,17 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (ddt, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,41 (dd, 1H), 2,15-1,78 (m, 2H), 1,50 (s, 2H), 0,93 (d, 3H); MS m/z: 299 $(M+H)^+$.

[00624] Бензил-(3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (6,6 г, 22 ммоля) растворяли в DCM (66 мл) и охлаждали в бане со льдом. Внутренняя температура достигала 3°C. При перемешивании добавляли Et_3N (3,4 мл, 24 ммоля). Метансульфонилхлорид (1,88 мл, 24 ммоля) добавляли в течение 5 мин с такой скоростью, чтобы внутренняя температура оставалась равной ниже 10°C. Через 30 мин баню со льдом удаляли. Раствор нагревали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (66 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (33 мл). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали бензил-(3S,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (7,92 г; 95%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,31 (m, 5H), 7,31-7,19 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,18-3,94 (m, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 0,95 (d, 3H); MS m/z: 377 $(M+H)^+$.

[00625] К раствору бензил-(3S,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (7,54 г, 20 ммоля) в DCM (113 мл) добавляли Et_3N (8,38 мл, 60 ммоля), затем $Pd(OAc)_2$ (1,80 г, 8 ммоля). Et_3SiH (19,20 мл, 120 ммоля) добавляли в течение 5 мин. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем разделяли на 6 одинаковых порций и загружали в ионообменные картриджи

(50 г×6). Картриджи промывали с помощью DCM, 1:1 MeOH:DCM и MeOH и продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM, затем переносили в MeOH (45 мл) и перемешивали с SPM32 (3-меркаптопропилэтилсульфид-диоксид кремния) в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали N-(((3S,5S)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A46 в виде белого твердого вещества (4,40 г, 91%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,10 (t, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 4H), 2,79 (dtd, 1H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,13-1,78 (m, 2H), 0,89 (d, 3H); MS m/z: 243 $(M+H)^+$.

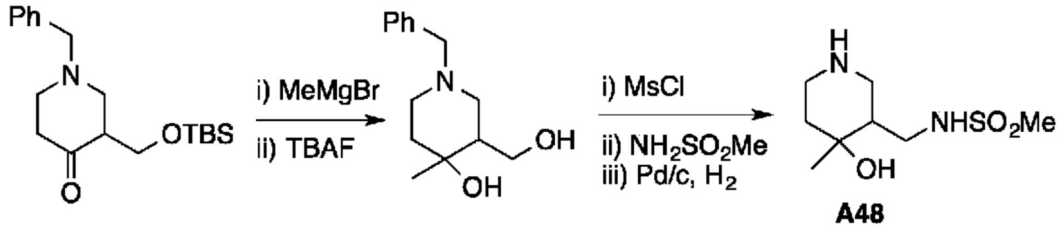
[00626] Синтез 46: N-[[(2S)-Морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид A47.



[00627] В круглодонную колбу добавляли трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат (5 г, 23 ммоля) и Et_3N (16,1 мл, 115 ммоля), затем THF (100 мл). Добавляли DCM (50 мл) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,4 мл, 30,5 ммоля) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем выдерживали при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и концентрировали в вакууме. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 70 до 100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали трет-бутил-(2S)-2-(метансульфонамидометил)морфолин-4-карбоксилат (3,61 г, 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,71-4,59 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

[00628] TFA (9 мл, 115 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-(2S)-2-(метансульфонамидометил)морфолин-4-карбоксилата (3,6 г, 12 ммоля) в DCM (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж, промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид A47 (2,3 г, 97%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,73 (s, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 3H), 2,66 (dd, 1H), MS m/z: 195 $(M+H)^+$.

[00629] Синтез 47: N-[(4-Гидрокси-4-метил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид A48.



A48

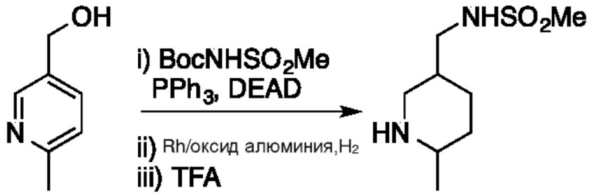
[00630] Раствор 1-бензил-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиперидин-4-она (2,5 г, 7,5 ммоля) в диэтиловом эфире (22 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли MeMgBr (3 мл 3 М раствора в эфире, 9 ммоля). Смесь перемешивали, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 20 мин. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (3 мл) и обрабатывали с помощью TBAF (2,5 мл 75% мас./об. раствора в воде, 7,2 ммоля) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и растворяли в DCM (8 мл). Добавляли Et_3N (2,7 мл, 19 ммоля) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли метансульфонилхлорид (789 мкл, 10,2 ммоля) и смесь перемешивали в течение 3 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Добавляли метансульфонилхлорид (789 мкл, 10,2 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали (1-бензил-4-гидрокси-4-метил-3-пиперидил)метилметансульфонат (2,0 г, 100%) в виде масла; MS m/z: 314 $(M+H)^+$.

[00631] Метансульфонамид (607 мг, 6,38 ммоля), (1-бензил-4-гидрокси-4-метил-3-пиперидил)метилметансульфонат (2,00 г, 6,38 ммоля) и K_2CO_3 (3,09 г, 22,3 ммоля) объединяли в сухом DMF (24 мл) и перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (×2). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% [10% NH_4OH в MeOH]-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали N-[(1-бензил-4-гидрокси-4-метил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид (550 мг, 28%) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 313 $(M+H)^+$.

[00632] В круглодонную колбу помещали N-[(1-бензил-4-гидрокси-4-метил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид (550 мг, 1,76 ммоля) в MeOH (8 мл) и добавляли концентрированную HCl (147 мкл 37% мас./об., 1,760 ммоля). Колбу дегазировали и заполняли азотом (×3 цикла вакуум - азот) и одной порцией добавляли Pd/C (Degussa) (187 мг 10% мас./мас., 0,18 ммоля). N_2 заменяли на H_2 (×3 цикла вакуум - водород) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 3 ч дополнительно добавляли концентрированную HCl (147 мкл 37% мас./об., 1,760 ммоля) и Pd/C (Degussa) (187 мг 10% мас./мас., 0,18 ммоля) и смесь дегазировали и повторно заполняли с помощью H_2, как выше. Смесь перемешивали в течение 20 ч, затем

фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[(4-гидрокси-4-метил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид A48 (321 мг, 70%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

[00633] Синтез 48: N-[(6-Метил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид A49.

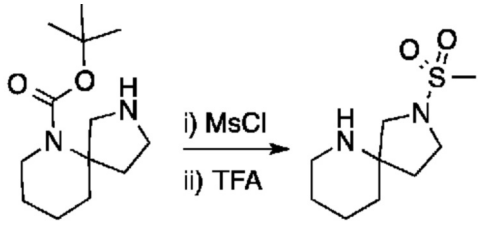


A49

[00634] К раствору (6-метил-3-пиридил)метанола (250 мг, 2,03 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (590 мг, 3,02 ммоля) и PPh_3 (1,6 г, 6,10 ммоля) в THF (10 мл) по каплям добавляли DEAD (690 мкл, 4,38 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. Полученный осадок удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-((6-метилпиридин-3-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат (567 мг, 93%) в виде белого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 301 $(M+H)^+$.

[00635] трет-Бутил-((6-метилпиридин-3-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат (566 мг, 1,88 ммоля) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли Rh на оксиде алюминия (56 мг 5% мас./мас., Degussa) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 54 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток пропускали через ионообменный картридж, промывали смесями MeOH/DCM, затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Фильтраты концентрировали в вакууме и получали N-[(6-метил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид A49 (98 мг, 25%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 207 $(M+H)^+$.

[00636] Синтез 49: 2-Метилсульфонил-2,6-диазаспиро[4.5]декан A50.



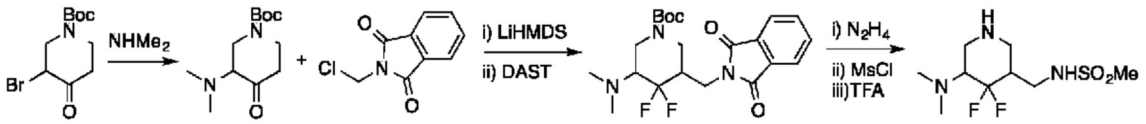
A50

[00637] К раствору трет-бутил-2,6-диазаспиро[4.5]декан-6-карбоксилата (250 мг, 1,04 ммоля) и Et_3N (200 мкл, 1,44 ммоля) в DCM (4 мл) добавляли метансульфонилхлорид (100 мкл, 1,3 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли

с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло, MS m/z: 319 $(M+H)^+$.

[00638] Остаток переносили в DCM (3 мл)/TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и получали 2-метилсульфонил-2, 6-диазаспиро[4.5]декан A50 (250 мг, 72%) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции.

[00639] Синтез 50: N-[[5-(Диметиламино)-4,4-дифтор-3-пиперидил]метил] метансульфонамид A51.



A51

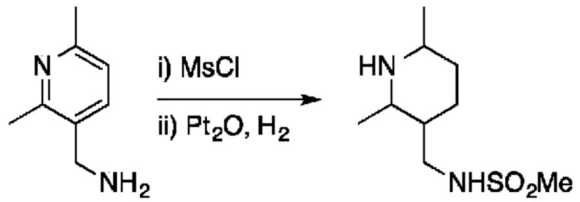
[00640] трет-Бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2 г, 7,2 ммоля) суспендировали в THF (2 мл) и охлаждали в бане со льдом, затем добавляли диметиламин (16 мл 2 М, 32 ммоля). После завершения добавления баню со льдом удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и EtOAc. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (28 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли LiHMDS (10 мл 1 М, 10 ммоля). Через 40 мин порциями добавляли 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (2,32 г, 11,8 ммоля) в течение 5 мин. Раствор перемешивали в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до 0°C, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl. Смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-3-(диметиламино)-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,58 г, 50%); MS m/z: 402 $(M+H)^+$.

[00641] трет-Бутил-3-(диметиламино)-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 3,5 ммоля) в DCM (5 мл) охлаждали в бане со льдом, затем медленно добавляли DAST (3,7 мл, 28 ммоля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 3,5 ч. Баню со льдом удаляли и добавляли DAST (2 мл, 15 ммоля) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Дополнительно добавляли DAST (3,7 мл, 28 ммоля) и смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Реакцию останавливали путем медленного добавления к смеси лед/DCM при энергичном перемешивании. Водную фазу осторожно подщелачивали путем добавления $NaHCO_3$, слои разделяли и органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-3-(диметиламино)-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 34%); MS m/z: 424 $(M+H)^+$.

[00642] трет-Бутил-3-(диметиламино)-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-

дифторпиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,181 ммоля) и гидразингидрат (240 мкл 50%мас./об., 2,4 ммоля) объединяли в EtOH (5 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, затем загружали в ионообменный картридж. Продукт элюировали с помощью метанольным раствором аммиака и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (5 мл), раствор охлаждали в бане со льдом и добавляли Et_3N (494 мкл, 3,5 ммоля), затем добавляли метансульфонилхлорид (114 мкл, 1,5 ммоля). Через 5 мин баню со льдом удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли метансульфонилхлорид (25 мкл, 0,3 ммоля). Через 30 мин добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь энергично перемешивали в течение 5 мин, затем пропускали через картридж для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (1,5 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток загружали в ионообменный картридж, промывали смесями DCM/MeOH, затем продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[[5-(диметиламино)-4,4-дифтор-3-пиперидил]метил]метансульфонамид A51 (219 мг, 68%) в виде масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 272 $(M+H)^+$.

[00643] Синтез 51: N-[(2,6-Диметил-3-пиперидил)метил]метансульфонамид A52.

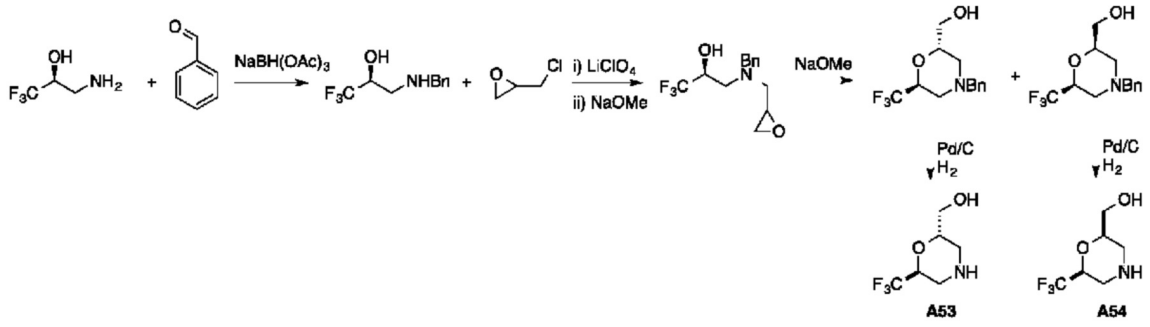


A52

[00644] Et_3N (600 мкл, 4,3 ммоля), затем метансульфонилхлорид (300 мкл, 4 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору (2,6-диметил-3-пиридил)метанамина (400 мг, 3 ммоля) в DCM (10 мл) в атмосфере N_2. Через 5 мин баню со льдом удаляли и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[(2,6-диметил-3-пиридил)метил]метансульфонамид (700 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 215 $(M+H)^+$.

[00645] Суспензию N-[(2,6-диметил-3-пиридил)метил]метансульфонамида (700 мг, 3,3 ммоля), PtO_2 (200 мг, 0,9 ммоля) и HCl (5 мл 3 М раствора в MeOH, 15 ммоля) в MeOH (2 мл) встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[(2,6-диметил-3-пиперидил)метил] метансульфонамид A52 (500 мг, 69%) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 221 $(M+H)^+$.

[00646] Синтез 52: ((2S,6S)-6-(Трифторметил)морфолин-2-ил)метанол A53 и ((2R,6S)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метанол A54.



[00647] Смесь (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-олгидрохлорида (1,0 г, 6,0 ммоля), бензальдегида (740 мкл, 7,3 ммоля), DIPEA (1,2 мл, 6,889 ммоля) и измельченных 4 Å MS (1 г) в DCE (30 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,56 г, 12,1 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 18,5 ч. Смесь фильтровали через целит (промывка с помощью DCM) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% (10% NH_4OH в MeOH)/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали почти белое твердое вещество, которое растворяли в DCM и пропускали через ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM и продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали (2S)-3-(бензиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (515 мг, 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35-7,30 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,74 (d, 2H), 2,70 (dd, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,18 (br s, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -76,87; MS m/z: 220 $(M+H)^+$.

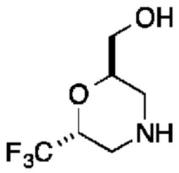
[00648] Раствор (2S)-3-(бензиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (515 мг, 2,35 ммоля) в толуоле (10 мл) обрабатывали 2-(хлорметил)оксираном (240 мкл, 3,1 ммоля) и перхлоратом лития (325 мг, 3,06 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Добавляли MeOH (2,6 мл) и метоксид натрия (320 мг, 5,9 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 25 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и соответствующие фракции концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли метоксид натрия (320 мг, 5,9 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl. Водный слой разбавляли водой для растворения солей и экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали [(2S,6S)-4-бензил-6-(трифторметил) морфолин-2-ил]метанол (221,9 мг, 34%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,11 (m, 5H), 4,70 (t, 1H), 4,34 (ddt, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,59-3,45 (m, 4H),

2,56-2,49 (m, 3H), 2,30 (dd, 1H); и [(2R,6S)-4-бензил-6-(трифторметил)морфолин-2-ил] метанол (86,1 мг, 13%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,26 (m, 5H), 4,78 (t, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,45 (dt, 1H), 3,35 (dt, 1H), 2,89 (dt, 1H), 2,81 (dt, 1H), 2,03 (t, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H).

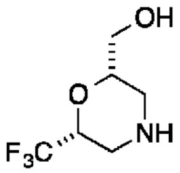
[00649] Смесь [(2S,6S)-4-бензил-6-(трифторметил)морфолин-2-ил]метанола (220 мг, 0,8 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (30 мг, 0,3 ммоля) и HCl в MeOH (5 мл 3 M, 15,0 ммоля) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме и получали [(2S,6S)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил]метанол A53 (183 мг, 103%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (при допущении о моно-соли с HCl); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 2H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,07 (p, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H); MS m/z: 186 $(M+H)^+$.

[00650] Смесь [(2R,6S)-4-бензил-6-(трифторметил)морфолин-2-ил]метанола (86 мг, 0,312 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa 10% мас./мас. (15 мг, 0,14 ммоля) и HCl в MeOH (3 мл 3 M, 9,0 ммоля) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме и получали [(2R,6S)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил]метанол A54 (76,2 мг, количественный выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (при допущении о моно-соли с HCl); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 2H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 3H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,90 (t, 1H); MS m/z: 186,0 $(M+H)^+$.

[00651] Синтез 53: ((2R,6R)-6-(Трифторметил)морфолин-2-ил)метанол A55 и ((2S,6R)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метанол A56



A55



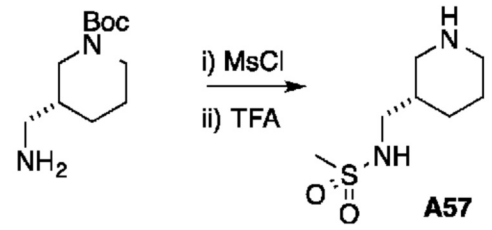
A56

[00652] По методике, описанной в синтезе 52 для A53 и A54, A55 и A56 получали с использованием (2R)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-олгидрохлорида вместо (2S)-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-олгидрохлорида.

[00653] ((2R,6R)-6-(Трифторметил)морфолин-2-ил)метанол A55 получали в виде свободного основания; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,68 (br s, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,39 (br s, 1H); MS m/z: 186 $(M+H)^+$.

[00654] ((2S,6R)-6-(Трифторметил)морфолин-2-ил)метанол A56 получали в виде свободного основания; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,72 (t, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,41 (dt, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,33 (dd, 1H); MS m/z: 186 $(M+H)^+$.

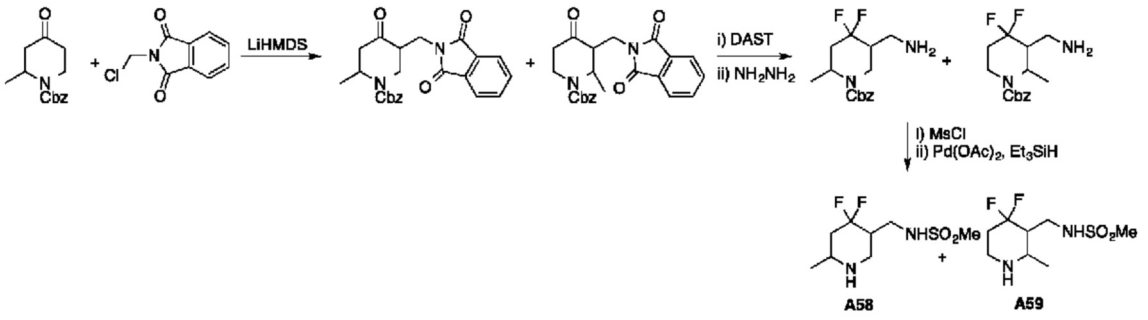
[00655] Синтез 54: (S)-N-(Пиперидин-3-илметил)метансульфонамид A57.



A57

[00656] Метансульфонилхлорид (465 мкл, 6,0 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-(3R)-3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,7 ммоля) и Et_3N (1 мл, 7,2 ммоля) в THF (20 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое масло, которое переносили в DCM (30 мл). Добавляли TFA (7,5 мл, 97,4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток пропускали через ионообменный картридж и промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали (S)-N-(пиперидин-3-илметил)метансульфонамид A57 (846 мг, 94%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 3,13 (dd, 1H), 3,06 (d, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,59 (br s, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H); MS m/z: 193 $(M+H)^+$.

[00657] Синтез 55: Смесь N-((4,4-Дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамида A58 и N-((4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамида, A59.

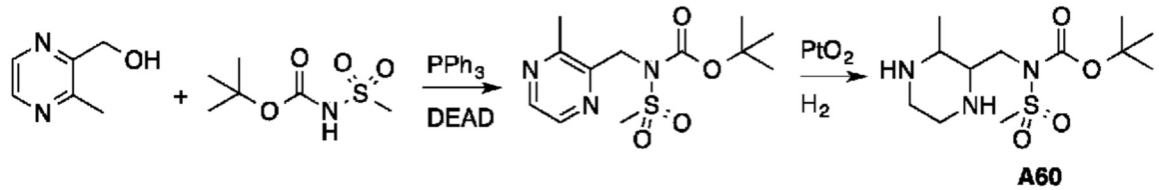


A58 A59

[00658] LiHMDS (37 мл 1 M раствора в THF, 37,0 ммоля) при перемешивании по каплям добавляли к раствору бензил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 30,3 ммоля) в THF (150 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Через 50 мин к реакционной смеси в течение 5 мин добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (8,0 г, 40,9 ммоля) в THF (30 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl. После нагревания до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtAOc/PE при элюировании в

градиентном режиме) и получали смесь бензил-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата и бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,4 г). Это вещество обрабатывали с помощью DAST (8 мл, 61 ммоля) при охлаждении в бане со льдом. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 5 ч. Раствор по каплям при перемешивании осторожно выливали в смесь лед/вода/$NaHCO_3$/DCM. Через 30 мин органическую фазу выделяли и промывали рассолом. Органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (1,5 г), из которых 540 мг растворяли в этаноле (15 мл) и добавляли гидразингидрат (100 мкл, 2,0 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат выливали прямо в предварительно увлажненный ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом и продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали бледно-желтое масло (300 мг). Это вещество растворяли в DCM (3 мл) и в атмосфере N_2 добавляли Et_3N (200 мкл, 1,4 ммоля). Раствор охлаждали в бане со льдом и добавляли метансульфонилхлорид (100 мкл, 1,3 ммоля). Через 5 мин охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. После концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% [10% MeOH в EtOAc]-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бледно-желтое масло (150 мг). Это вещество переносили в DCM (3 мл) и $Pd(OAc)_2$ (40 мг, 0,18 ммоля), Et_3SiH (150 мкл, 0,94 ммоля) и Et_3N (100 мкл, 0,72 ммоля) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью MeOH. Ее загружали в предварительно увлажненный ионообменный картридж. Картридж промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали коричневое масло (70 мг), содержащее смесь N-((4,4-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамида A58 и N-((4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамида A59, которую сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 234 $(M+H)^+$.

[00659] Синтез 56: трет-Бутил-((3-метилпиперазин-2-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат A60.



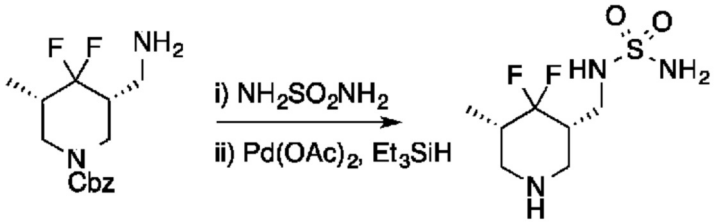
A60

[00660] DEAD (810 мкл, 5,1 ммоля) по каплям добавляли к раствору PPh_3 (2,0 г, 7,7 ммоля), (3-метилпиразин-2-ил)метанола (300 мг, 2,42 ммоля) и трет-бутил-N-

метилсульфонилкарбамата (1,1 г, 5,6 ммоля) в DCM (15 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 36 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-((3-метилпиразин-2-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат в виде белого твердого вещества (1,0 г).

[00661] трет-Бутил-((3-метилпиразин-2-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат (500 мг, 1,66 ммоля) растворяли в 3 М метанольном растворе HCl (20 мл) и добавляли PtO_2 (200 мг, 0,9 ммоля). Реакционную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 18 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Смесь фильтровали и катализатор промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-((3-метилпиперазин-2-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат A60 в виде почти белого твердого вещества (500 мг, 79%), которое сразу использовали в следующей реакции без очистки (при допущении об образовании бис-соли с HCl); MS m/z: 308 $(M+H)^+$.

[00662] Синтез 57: (3S,5S)-4,4-Дифтор-3-метил-5-[(сульфамоиламино)метил]пиперидин A61.

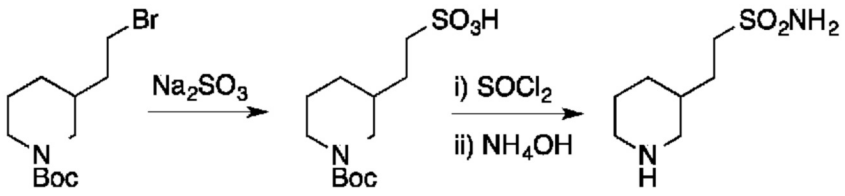


A61

[00663] Бензил-(3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,34 ммоля) (см. A46) и сульфамид (81 мг, 0,84 ммоля) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и подвергали распределению между EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали желтое масло (147 мг); MS m/z: 378 $(M+H)^+$.

[00664] Это вещество растворяли в DCM (2 мл) и DIPEA (190 мкл, 1,1 ммоля), добавляли затем Et_3SiH (340 мкл, 2,13 ммоля). Смесь дегазировали с помощью N_2 и добавляли $Pd(OAc)_2$ (32 мг, 0,14 ммоля) в атмосфере N_2. Через 15 мин смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали через бумагу GF/C. Фильтрат загружали в ионообменный картридж, промывали с помощью DCM, затем DCM-MeOH (1:1) и продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали (3S,5S)-4,4-дифтор-3-метил-5-[(сульфамоиламино)метил]пиперидин A61 в виде бесцветного стеклообразного вещества (43 мг, 49%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,57 (d, 3H), 3,23 (d, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,25 (q, 2H), 2,08-1,80 (m, 2H), 0,89 (d, 3H); MS m/z: 244 $(M+H)^+$.

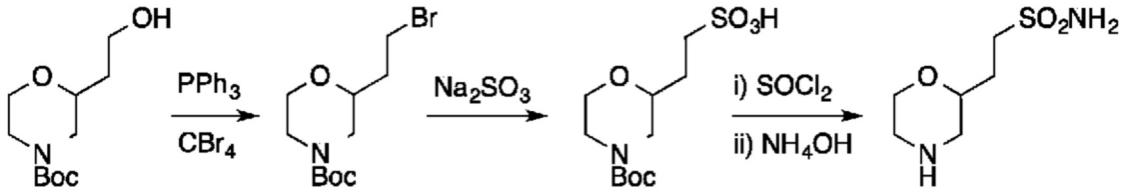
[00665] Синтез 58: 2-(Пиперидин-3-ил)этан-1-сульфонамид A62.



A62

[00666] трет-Бутил-3-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (270 мг, 0,92 ммоля) суспендировали в EtOH (2 мл) и воде (2 мл) и добавляли Na_2SO_3 (233 мг, 1,85 ммоля). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме. Остаток переносили в смесь MeCN/вода и сушили вымораживанием и получали белое порошкообразное вещество (406 мг). Это вещество суспендировали в $SOCl_2$ (2,0 мл, 27,4 ммоля) в реакционной пробирке в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водным раствором NH_4OH (3 мл 30%мас./об. раствора) при температуре окружающей среды и добавляли NMP (2 мл) для солюбилизации смеси. Через 1 ч смесь концентрировали в вакууме и полученную суспензию фильтровали для удаления неорганических солей. Полученный прозрачный раствор в NMP 2-(пиперидин-3-ил)этан-1-сульфонамида A62 сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 193 $(M+H)^+$.

[00667] Синтез 59: 2-(Морфолин-2-ил)этан-1-сульфонамид A63.



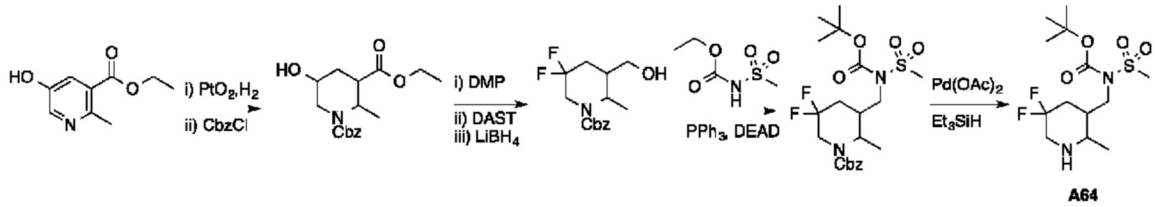
A63

[00668] CBr_4 (3,05 г, 9,2 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-2-(2-гидроксиэтил)морфолин-4-карбоксилата (1,42 г, 6,14 ммоля), PPh_3 (1,53 г, 5,83 ммоля) и имидазола (835 мг, 12,3 ммоля) в DCM (30 мл) при 0°C в атмосфере азота и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой (×2) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc-PE) и получали трет-бутил-2-(2-бромэтил)морфолин-4-карбоксилат (951 мг, 55%) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 3,88 (d, 2H), 3,88 (br s, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,94 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,49 (s, 9H); MS m/z: 194 $(M\text{-Boc})^+$.

[00669] трет-Бутил-2-(2-бромэтил)морфолин-4-карбоксилат (250 мг, 0,85 ммоля) суспендировали в EtOH (2 мл) и воде (2 мл) и добавляли Na_2SO_3 (214 мг, 1,70 ммоля). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток переносили в MeCN/вода и

сушили вымораживанием и получали белое порошкообразное вещество (330 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Вещество суспендировали в $SOCl_2$ (2 мл, 27,4 ммоля) в атмосфере N_2. Смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали водным раствором NH_4OH (3 мл 30%мас./об.) при температуре окружающей среды. NMP (2 мл) добавляли для солюбилизации смеси. Через 1 ч смесь концентрировали в вакууме для удаления водного раствора аммиака и полученную суспензию фильтровали для удаления неорганических солей. Полученный прозрачный раствор в NMP 2-(морфолин-2-ил)этан-1-сульфонамид A63 сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 195 $(M+H)^+$.

[00670] Синтез 60: трет-Бутил-((5,5-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил) (метилсульфонил)карбамат A64.



[00671] Смесь этил-5-гидрокси-2-метилпиридин-3-карбоксилата (500 мг, 2,8 ммоля) и PtO_2 (300 мг, 1,3 ммоля) в 3 М метанольном растворе HCl (30 мл, 90 ммоля) встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 18 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали этил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-3-карбоксилатгидрохлорид в виде желтого масла (800 мг), которое сразу использовали на следующей стадии.

[00672] Бензилхлорформиат (1,9 мл, 13,1 ммоля) добавляли к суспензии этил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-3-карбоксилатгидрохлорида (2,5 г, 11,2 ммоля) и карбоната калия (15 г, 109 ммоля) в EtOAc (50 мл) и воде (25 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Органическую фазу отделяли и собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили (Na_2SO_4)и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-бензил-3-этил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат в виде бесцветного масла (270 мг), которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 322 $(M+H)^+$.

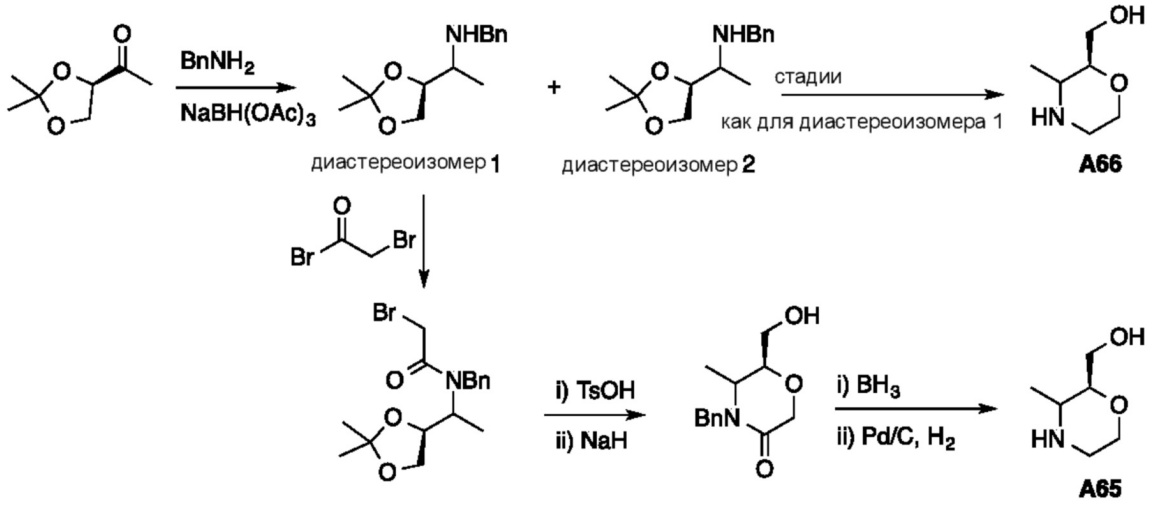
[00673] Перйодинан Десса-Мартина (360 мг, 0,85 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору 1-бензил-3-этил-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (270 мг, 0,84 ммоля) в DCM (5 мл) в атмосфере N_2. Через 5 мин охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$. После перемешивания в течение 30 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали желтое масло. Это вещество обрабатывали с помощью DAST (1,2 мл, 9,1 ммоля) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Раствор при

перемешивании осторожно выливали в смесь DCM, льда, воды и $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 10 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-60% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (110 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 342 $(M+H)^+$.

[00674] Борогидрид лития (200 мкл 2 М, 0,40 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору 1-бензил-3-этил-5,5-дифтор-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (110 мг, 0,32 ммоля) в THF (4 мл) в атмосфере N_2. Раствор перемешивали в течение 18 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. К смеси добавляли DCM и органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали коричневое масло (100 мг), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 300 $(M+H)^+$.

[00675] DEAD (100 мкл, 0,6351 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору бензил-5,5-дифтор-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,33 ммоля), PPh_3 (250 мг, 0,95 ммоля) и трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (130 мг, 0,67 ммоля) в DCM (4 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (120 мг). Это вещество переносили в DCM (5 мл) и $Pd(OAc)_2$ (25 мг, 0,11 ммоля), Et_3SiH (100 мкл, 0,63 ммоля) и Et_3N (70 мкл, 0,50 ммоля) добавляли. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью MeOH. Раствор выливали в предварительно увлажненный ионообменный картридж, промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали и получали трет-бутил-((5,5-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат A64 в виде коричневого масла (70 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 343 $(M+H)^+$.

[00676] Синтез 61: ((2S)-3-Метилморфолин-2-ил)метанол A65 и C-3 эпимера A66.



[00677] 1-[(4R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанон (2,4 г, 16,7 ммоля) растворяли в DCE (132 мл). Добавляли уксусную кислоту (5,2 мл, 91,6 ммоля) и бензиламин (10,0 мл, 91,6 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, затем охлаждали до 0°C. Триацетоксиборогидрид натрия (14,1 г, 66,6 ммоля) порциями добавляли в течение 25 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические вещества промывали раствором $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-80% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Выделяли два диастереоизомера в отношении ~2:1: (второстепенный) диастереоизомер 1 (800 мг); ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 7,41-7,21 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,71 (dq, 1H), 1,33 (d, 6H), 1,03 (d, 3H); (главный) диастереоизомер 2 (2,9 г, содержащий 1 экв. $BnNH_2$); ^{1}H NMR (400 MHz, метанол- d_4) δ 7,44-7,20 (m, 10H, 5H от $BnNH_2$), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 3H, 2H от $BnNH_2$), 2,89-2,70 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

[00678] Диастереоизомер 1 (100 мг, 0,42 ммоля) растворяли в DCM (4 мл) в атмосфере N_2. Et_3N (150 мкл, 1,1 ммоля) добавляли и смесь охлаждали в бане со льдом. Добавляли 2-бромацетилбромид (75 мкл, 0,85 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 45 мин реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой (×2). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали коричневое масло (110 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 357 $(M+H)^+$.

[00679] Гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (150 мкл, 0,84 ммоля) добавляли к раствору N-бензил-2-бром-N-[1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]ацетамида (600 мг, 1,68 ммоля) в MeOH (6 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (×2). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали масло (530 мг), которое

сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 317 $(M+H)^+$.

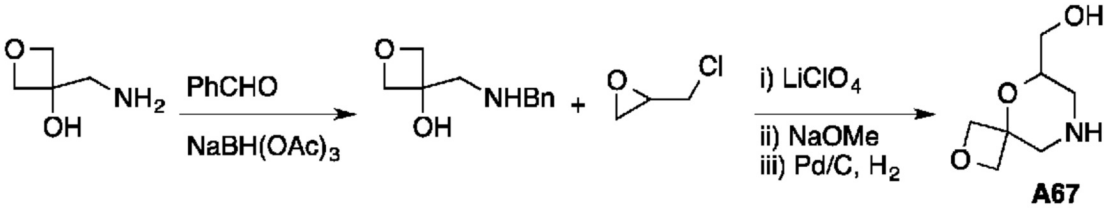
[00680] NaH (100 мг, 4,2 ммоля) добавляли к раствору N-бензил-2-бром-N-[(2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]ацетамида (530 мг, 1,68 ммоля) в THF (11 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 100 мин. Реакцию останавливали путем медленного добавления воды и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток (200 мг) сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 236 $(M+H)^+$.

[00681] BH_3.THF (4,25 мл 1 М, 4,25 ммоля) добавляли к раствору (6S)-4-бензил-6-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-3-она (200 мг, 0,85 ммоля) в THF (3 мл) при перемешивании при 0°C в атмосфере N_2. После завершения добавления баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали в бане со льдом и добавляли MeOH до прекращения выделения газа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH и продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали масло (140 мг), которое сразу использовали на следующей стадии; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,45-7,17 (m, 5H), 4,15 (d, 1H), 3,80 (ddd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,33 (p, 1H), 3,25 (ddd, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,61 (dt, 1H), 2,39 (dq, 1H), 2,25 (td, 1H), 1,24 (d, 3H).

[00682] Смесь [(2S)-4-бензил-3-метилморфолин-2-ил]метанола (140 мг, 0,63 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa 10% мас./мас. (30 мг, 0,29 ммоля) и 3 М метанольного раствора HCl (6 мл) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Остаток, ((2S)-3-метилморфолин-2-ил) метанол A65 (103 мг) использовали в следующей реакции без очистки или исследования при допущении о выделении соли с HCl с количественным выходом.

[00683] Эпимер A66 получали из главного продукта реакции восстановительного аминирования (диастереоизомер 2) таким же образом, как описано выше, и использовали в следующей реакции без очистки при допущении о выделении соли с HCl с количественным выходом; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 4,14 (ddd, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,12 (dt, 1H), 1,39 (d, 3H).

[00684] Синтез 62: (2,5-Диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)метанол A67.



A67

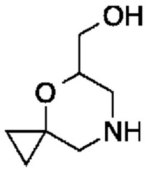
[00685] Смесь 3-(аминометил)оксетан-3-ола (1,0 г, 9,7 ммоля), бензальдегида (1,2 мл, 11,8 ммоля) и измельченного 4 Å MS (1 г) в DCE (30 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,1 г, 19,4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 19 ч. Смесь фильтровали через целит (промывка с помощью DCM) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через ионообменный картридж и промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали путем промывки картриджа с

помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Фильтраты концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-5% (10% NH_4OH в MeOH)/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали 3-[(бензиламино)метил]оксетан-3-ол (1,02 г, 55%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,30-7,20 (m, 5H), 4,59-4,58 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,99 (s, 2H); MS m/z: 194 $(M+H)^+$.

[00686] Раствор 3-[(бензиламино)метил]оксетан-3-ола (1,02 г, 5,28 ммоля) в толуоле (15 мл) обрабатывали 2-(хлорметил)оксираном (540 мкл, 6,90 ммоля) и перхлоратом лития (730 мг, 6,86 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (×2). Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (5 мл), добавляли метоксид натрия (715 мг, 13,2 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 23 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl. Водный слой разбавляли водой для растворения солей и экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали (8-бензил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)метанол (381 мг, 29%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,31 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,53 (q, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,73 (dt, 1H), 2,02 (dd, 1H), 1,81 (dd, 1H); MS m/z: 251 $(M+H)^+$.

[00687] Смесь (8-бензил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)метанола (380 мг, 1,52 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa 10% мас./мас. (60 мг, 0,56 ммоля) и 3 M метанольного раствора HCl (15 мл, 45 ммоля) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через ионообменный картридж и промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM и растворитель удаляли в вакууме и получали 2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-6-илметанол A67 (243 мг, 100%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 160 $(M+H)^+$.

[00688] Синтез 63: (4-Окса-7-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метанол A68.

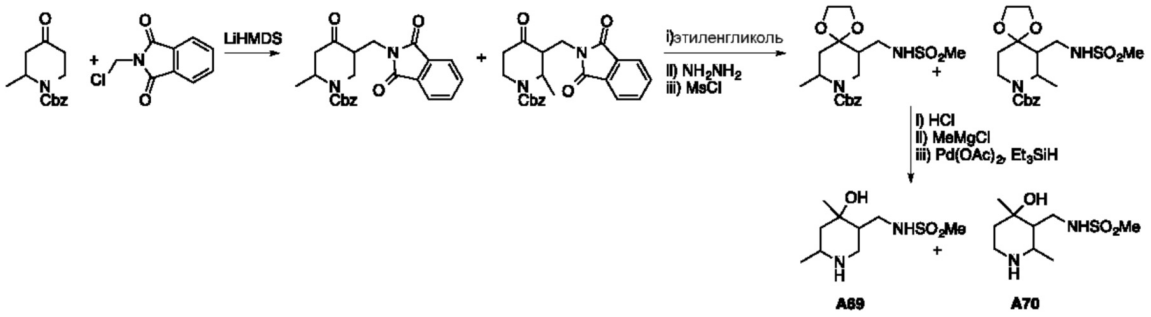


A68

[00689] По такой же методике, как использованная выше для A67, (4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метанол A68 получали с использованием 1-(аминометил)циклопропанола вместо 3-(аминометил)оксетан-3-ола; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,53-4,51 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,86 (ddd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,16 (d, 1H),

0,69-0,65 (m, 1H), 0,54-0,39 (m, 3H); MS m/z: 144 $(M+H)^+$.

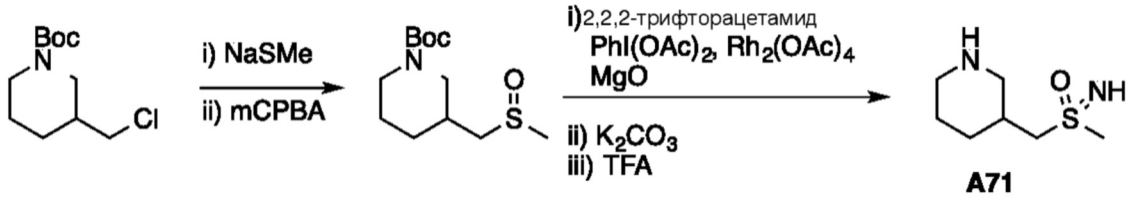
[00690] Синтез 64: Смесь N-((4-гидрокси-4,6-диметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамида A69 и N-((4-гидрокси-2,4-диметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамида A70.



[00691] LiHMDS (10 мл 1 М раствора, 10 ммоля) по каплям добавляли к раствору бензил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 8,1 ммоля) в THF (40 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере N_2. Через 50 мин к реакционной смеси в течение 5 мин добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-диона (2,1 г, 10,7 ммоля) в THF (~30 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали смесь региоизомеров (приведенных выше) (1,7 г); MS m/z: 407 $(M+H)^+$. Это вещество растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли этиленгликоль (330 мкл, 5,92 ммоля) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (20 мг, 0,11 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (480 мг); MS m/z: 451 $(M+H)^+$. Это вещество растворяли в этанола (7 мл) и добавляли гидразингидрат (250 мкл 50%мас./об., 2,5 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали белое твердое вещество. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли Et_3N (200 мкл, 1,44 ммоля) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и добавляли метансульфонилхлорид (100 мкл, 1,29 ммоля). Через 5 мин охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали смолообразное вещество (240 мг); MS m/z: 399 $(M+H)^+$. Это вещество растворяли в THF (4 мл) и обрабатывали водным

раствором HCl (1,5 мл 2 М раствора, 3,0 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$),фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное смолообразное вещество (120 мг); MS m/z: 355 $(M+H)^+$. Это вещество растворяли в THF (3 мл) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли MeMgBr (300 мкл 3 М раствора в Et_2O, 0,90 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло. Остаток переносили в DCM (3 мл). К реакционной смеси последовательно добавляли Et_3N (100 мкл, 0,72 ммоля), Et_3SiH (100 мкл, 0,63 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (76 мг, 0,34 ммоля). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 90 мин раствор загружали в картридж SCX-2. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали смесь N-((4-гидрокси-4,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамида A69 и N-((4-гидрокси-2,4-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамида A70 (70 мг); MS m/z: 237 $(M+H)^+$; которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки или исследования.

[00692] Синтез 65: Имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон A71.



A71

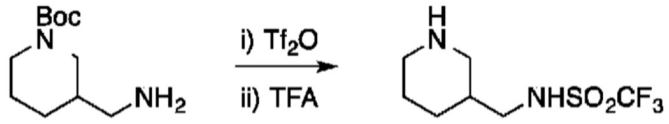
[00693] Смесь трет-бутил-3-(хлорметил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,14 ммоля), NaSMe (3 мл 20% мас./об., 8,56 ммоля) и KI (355 мг, 2,14 ммоля) в этаноле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бледно-коричневого масла (460 мг, 88%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или исследования.

[00694] mCPBA (324 мг, 1,88 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору трет-бутил-3-(метилсульфанилметил)пиперидин-1-карбоксилата (460 мг, 1,88 ммоля) в DCM (7 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-коричневое масло (460 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или исследования; MS m/z: 262 $(M+H)^+$.

[00695] трет-Бутил-3-(метилсульфинилметил)пиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 21,0 ммоля), 2,2,2-трифторацетамид (5,2 г, 46,3 ммоля), диацетоксийодбензол (10,2 г, 31,6 ммоля) и MgO (3,39 г, 84,2 ммоля) объединяли в DCM (250 мл) в атмосфере N_2. Добавляли $Rh_2(OAc)_4$ (0,9 г, 2,0 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH и DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в MeOH (5 мл) и добавляли смесь MeCN/вода (3:1) (5 мл). K_2CO_3 (17,4 г, 126,0 ммоля) и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (5,96 г, 103%) в виде масла янтарного цвета, которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 277 $(M+H)^+$.

[00696] трет-Бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,17 ммоля) в DCM (3 мл) обрабатывали с помощью TFA (1,7 мл, 21,7 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали смесью MeOH/DCM, затем продукт промывали метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон A71, (250 мг, 65%); ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 3,34-3,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,08 (ddtd, 1H), 1,75 (dq, 1H), 1,61 (dtq, 1H), 1,37 (dtd, 1H).

[00697] Синтез 66: 1,1,1-Трифтор-N-(пиперидин-3-илметил)метансульфонамид A72.

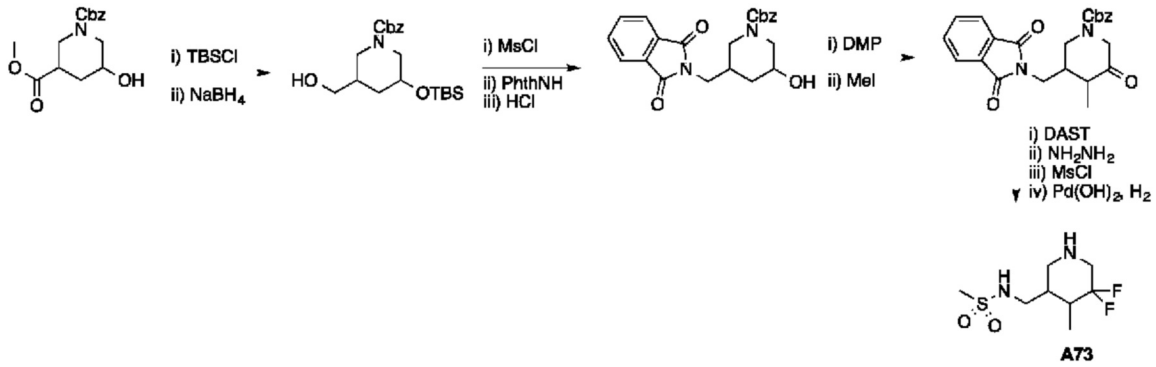


A72

[00698] Трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (1,1 мл 1 М в DCM, 1,1 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,93 ммоля) и DIPEA (490 мкл, 2,80 ммоля) в DCM (5 мл) при охлаждении в бане со льдом. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды, затем концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1,4 мл, 18,7 ммоля). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтое масло. Остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 1,1,1-трифтор-N-(пиперидин-3-илметил) метансульфонамид A72 в виде желтого масла, которое затвердевало при выдерживании (230 мг, количественный выход); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 3,48-3,37 (m, 1H), 3,33

(p, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,86 (td, 1H), 2,64 (t, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,79-1,62 (m, 1H), 1,38-1,21 (m, 1H).

[00699] Синтез 67: N-((5,5-Дифтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A73.



A73

[00700] К O1-бензил-O3-метил-5-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилату (45,2 мл 1 M, 45,2 ммоля) добавляли смесь трет-бутилхлордиметилсилан:имидазол (3,95 г, 18,1 ммоля) в DMF (40 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 2 ч добавляли TBSCl (2,72 г, 18,1 ммоля) и смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали O1-бензил-O3-метил-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипиперидин-1,3-дикарбоксилат (7,36 г, количественный выход) в виде масла янтарного цвета, которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 408 $(M+H)^+$.

[00701] Раствор O1-Бензил-O3-метил-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (7,36 г, 18,1 ммоля) в THF (50 мл) и MeOH (5 мл) обрабатывали с помощью $NaBH_4$ (2,05 г, 54,2 ммоля) в атмосфере N_2. Через 2 ч добавляли $NaBH_4$ (680 мг, 18,1 ммоля) и еще через 2 ч реакцию останавливали путем добавления воды (2 мл) и разбавляли с помощью EtOAc. Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (×2), затем рассолом. Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали и получали бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (6,86 г), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки при допущении о количественном выходе; MS m/z: 380 $(M+H)^+$.

[00702] Раствор бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (6,86 г, 18,1 ммоля) и Et_3N (7,6 мл, 54,4 ммоля) в DCM (15 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до 0°C в бане со льдом. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,5 мл, 20,0 ммоля). Через 20 мин смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали масло (9 г), которое сразу использовали в следующей реакции при допущении о количественном выходе; MS m/z: 458 $(M+H)^+$.

[00703] Смесь фталимида калия (2,86 г, 15,5 ммоля) и бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-5-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (7,86 г, 17,2 ммоля) в DMF (63 мл) нагревали при 110°C. После перемешивания в течение 3 ч реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и подвергали

распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и промывали рассолом (×2), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали светло-желтое твердое вещество, которое растворяли в MeOH (20 мл) и обрабатывали концентрированной HCl (2,5 мл 37%мас./об., 25,8 ммоля). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в DCM и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 15-90% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,86 г, 27%); MS m/z: 395 $(M+H)^+$.

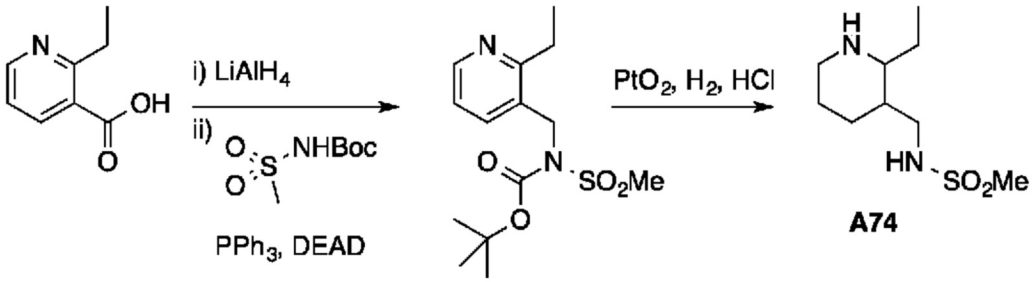
[00704] Раствор бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,86 г, 4,71 ммоля) в DCM (20 мл) в атмосфере N_2 обрабатывали перйодинаном Десса-Мартина (7,0 г, 16,5 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Через 2 ч дополнительно добавляли перйодинан Десса-Мартина (2,0 г, 4,71 ммоля) и смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакцию останавливали путем добавления смеси 1:1 насыщенный водный раствор бикарбоната натрия/насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (20 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в THF (20 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и добавляли LiHMDS (6,6 мл 1 M раствора в THF, 6,6 ммоля). Через 15 мин добавляли MeI (290 мкл, 4,7 ммоля). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-метил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 16%); MS m/z: 407 $(M+H)^+$.

[00705] Бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-метил-5-оксопиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,74 ммоля) растворяли в DCM (10 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и добавляли DAST (195 мкл, 1,48 ммоля). Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч добавляли DAST (195 мкл, 1,476 ммоля) и еще через 2 ч еще порцию DAST (195 мкл, 1,48 ммоля) добавляли. Еще через 2 ч дополнительно добавляли DAST (293 мкл, 2,22 ммоля) и еще одну порцию DAST (586 мкл, 4,44 ммоля) добавляли еще через 3 ч. Смесь перемешивали в течение 16 ч, затем медленно добавляли к смеси льда и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (259 мг); MS m/z: 429 $(M+H)^+$.

[00706] Бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,3-дифтор-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (259 мг, 0,60 ммоля) в EtOH (10 мл) обрабатывали гидразингидратом (60 мкл, 1,2 ммоля) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (15 мл) и Et_3N (253 мкл, 1,81 ммоля), затем добавляли метансульфонилхлорид (70 мкл, 0,91 ммоля). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (206 мг); MS m/z: 377 $(M+H)^+$. Остаток растворяли в MeOH (1,6 мл) и EtOAc (2,4 мл). Добавляли $Pd(OH)_2$ (38 мг 20% мас./мас., 0,05 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2). N_2 заменяли на H_2 (×3 цикла) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 72 ч реакционную смесь фильтровали через целит при элюировании с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5,5-дифтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A73 (127 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 243 $(M+H)^+$.

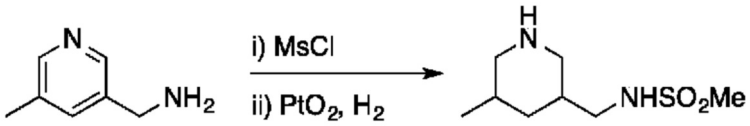
[00707] Синтез 68: N-((2-Этилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A74.



[00708] $LiAlH_4$ (9,0 мл 1 М раствора в THF, 9,0 ммоля) по каплям добавляли к суспензии 2-этилпиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 3,31 ммоля) в THF (5 мл) в атмосфере N_2 при охлаждениив бане со льдом. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем осторожного добавления воды (0,35 мл), затем водного раствора NaOH (0,25 мл 15% мас./об. раствора), затем воды (1 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (250 мг); MS m/z: 138 $(M+H)^+$. Это вещество растворяли в DCM (10 мл) и добавляли трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамат (630 мг, 3,23 ммоля) и PPh_3 (950 мг, 3,62 ммоля), затем DEAD (500 мкл, 3,04 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч, затем подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью DCM-EtOAc) и получали масло, которое переносили в HCl (10 мл 3 М раствора в MeOH). PtO_2 (150 мг, 0,66 ммоля) добавляли и смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 18 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь выливали в предварительно увлажненный ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором

NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((2-этилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A74 в виде бесцветного масла (70 мг), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 221 $(M+H)^+$.

[00709] Синтез 69: N-((5-Метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A75.

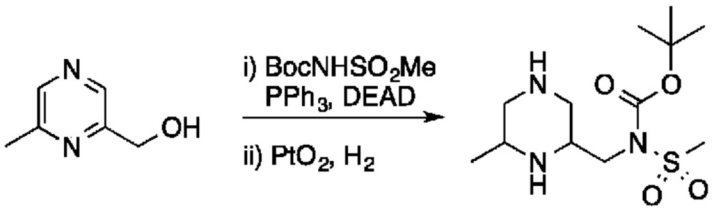


A75

[00710] Метансульфонилхлорид (700 мкл, 9,00 ммоля) добавляли к раствору (5-метил-3-пиридил)метанамина (1,0 г, 8,2 ммоля) и триэтиламина (1,25 мл, 9,0 ммоля) в DCM (33 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли в DCM (30 объемов) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×50 объемов). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали в вакууме и получали N-((5-метилпиридин-3-ил)метил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества, (1,5 г, 92%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,41-8,35 (m, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

[00711] N-((5-Метилпиридин-3-ил)метил)метансульфонамид (1,5 г, 7,49 ммоля) растворяли в MeOH (74 мл). Добавляли HCl (37,5 мл 3 М раствора в MeOH, 112 ммоля) и PtO_2 (225 мг, 0,99 ммоля) и реакционную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении водорода, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж, промывали смесями DCM/MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали и получали N-((5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A75 в виде белого твердого вещества (200 мг, 13%) в виде смеси диастереоизомеров, которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 207 $(M+H)^+$.

[00712] Синтез 70: трет-Бутил-((6-метилпиперазин-2-ил)метил)(метилсульфонил) карбамат A76.

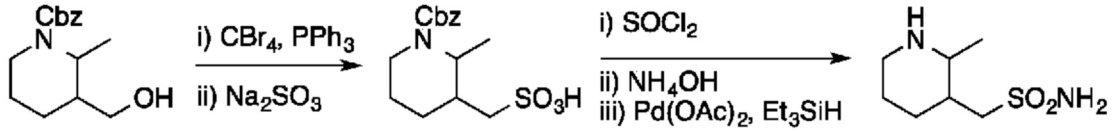


76

[00713] DEAD (1,7 мл, 10,8 ммоля) по каплям добавляли к раствору PPh_3 (4,0 г, 15,3 ммоля), (6-метилпиразин-2-ил)метанола (630 мг, 5,08 ммоля) и трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (2,3 г, 11,8 ммоля) в DCM (30 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали белое твердое вещество (2,2 г). Это вещество растворяли в

метанольном растворе HCl (40 мл 3 М раствора, 120 ммоля) и добавляли PtO_2 (200 мг, 0,88 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь прямо загружали в предварительно увлажненный ионообменный картридж, промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-((6-метилпиперазин-2-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат A76 в виде белого твердого вещества (1,0 г, 45%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 308 $(M+H)^+$.

[00714] Синтез 71: (2-Метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид A77.



A77

[00715] Бензил-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (537 мг, 2,04 ммоля) растворяли в DCM (10 мл) в атмосфере N_2 и добавляли CBr_4 (1,15 г, 3,47 ммоля). Раствор охлаждали в бане со льдом и двумя порциями добавляли PPh_3 (910 мг, 3,47 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали с помощью EtOAc (~100 мл) и полученное белое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-5% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бесцветного масла (412 мг, 62%); MS m/z: 326 $(M+H)^+$. Вещество использовали без дополнительного исследования.

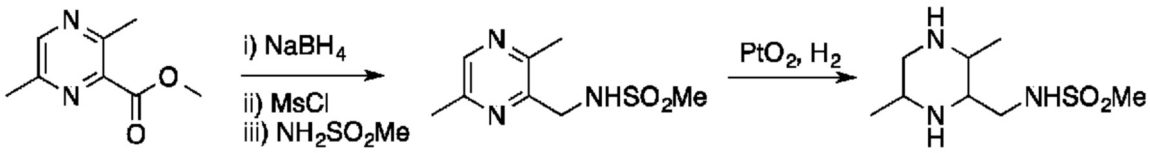
[00716] Бензил-3-(бромметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (412 мг, 1,26 ммоля) суспендировали в EtOH (5 мл) и воде (5 мл) и добавляли Na_2SO_3 (478 мг, 3,79 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Дополнительно добавляли Na_2SO_3 (500 мг) и температура повышалась до 100°C. Через 2 ч добавляли конечную порцию Na_2SO_3 (500 мг) вместе с EtOH (5 мл) и водой (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Полученный мутный раствор подкисляли до ~pH 1 путем добавления 2 М водного раствора HCl, затем концентрировали досуха в вакууме. Полученное белое твердое вещество растирали с MeOH, мелкозернистый осадок отфильтровывали через бумагу GF/C и прозрачный фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Полученное белое твердое вещество растирали с EtOH. Этанольную суспензию фильтровали и концентрировали, как выше и получали белое твердое вещество (585 мг), которое сразу использовали в следующей реакции при допущении о количественном выходе; MS m/z: 328 $(M+H)^+$.

[00717] (1-Бензилоксикарбонил-2-метил-3-пиперидил)метансульфоновую кислоту (413 мг, 1,26 ммоля) растворяли в $SOCl_2$ (5 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток охлаждали в бане со льдом и добавляли водный раствор NH_4OH (10 мл 30%мас./об.). Охлаждающую баню удаляли и полученный мутный раствор

энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт получали в виде воскообразного твердого вещества (137 мг, 33% за две стадии), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 327 $(M+H)^+$.

[00718] Бензил-2-метил-3-(сульфамоилметил)пиперидин-1-карбоксилат (137 мг, 0,42 ммоля) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли DIPEA (220 мкл, 1,26 ммоля). Смесь дегазировали (×2 цикла вакуум - N_2) и добавляли $Pd(OAc)_2$ (38 мг, 0,17 ммоля). Смесь дегазировали (×2 цикла) и Et_3SiH (400 мкл, 2,52 ммоля) добавляли при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали через бумагу GF/C. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж последовательно промывали с помощью DCM, 1:1 DCM-MeOH и MeOH. Фильтраты отбрасывали и продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали (2-метилпиперидин-3-ил) метансульфонамид A77 в виде смолообразного вещества (52 мг, 64%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 193 $(M+H)^+$.

[00719] Синтез 72: N-((3,6-Диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A78.



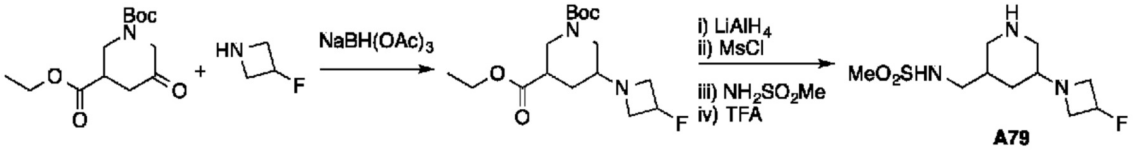
A78

[00720] $NaBH_4$ (1,2 г, 31,5 ммоля) добавляли к раствору метил-3,6-диметилпиразин-2-карбоксилата (1,0 г, 6,0 ммоля) в воде (10 мл) при охлаждении в бане со льдом. Через 5 мин баню со льдом удаляли и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор K_2CO_3 (20 мл) и добавляли этанол (10 мл) и смесь перемешивали в течение еще 2 ч, затем экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали оранжевое масло (470 мг, 56%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 139 $(M+H)^+$.

[00721] Метансульфонилхлорид (350 мкл, 4,52 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору (3,6-диметилпиразин-2-ил)метанола (470 мг, 3,40 ммоля) и Et_3N (700 мкл, 5,02 ммоля) в DCM (7 мл) в атмосфере N_2. Через 5 мин баню со льдом удаляли и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали желтое масло, которое переносили в DMF (7 мл). Добавляли карбонат калия (1,5 г, 10,9 ммоля) и метансульфонамид (800 мг, 8,41 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5-100% (EtOAc/MeOH/Et_3N 90-10-1)-петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали желтое масло, которое переносили в метанольный раствор HCl (10 мл 3 М раствора, 30 ммоля). PtO_2 (150 мг, 0,66 ммоля) добавляли и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((3,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A78 в виде желтого смолообразного вещества (460 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки при допущении о выделении бис-соли с HCl с количественным выходом; MS m/z: 222 $(M+H)^+$.

[00722] Синтез 73: N-((5-(3-Фторазетидин-1-ил)пиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A79.



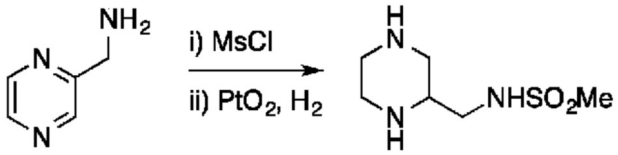
[00723] 3-Фторазетидингидрохлорид (739 мг, 6,63 ммоля) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли DIPEA (1,21 мл, 6,96 ммоля) в атмосфере N_2. Раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор O1-трет-бутил-O3-этил-5-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (899 мг, 3,31 ммоля) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь охлаждали в бане со льдом и порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,11 г, 9,94 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между DCM и рассолом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бледно-желтого масла (654 мг, 60%); MS m/z: 331 $(M+H)^+$. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительного исследования.

[00724] O1-трет-Бутил-O3-этил-5-(3-фторазетидин-1-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат (654 мг, 1,98 ммоля) растворяли в THF (10 мл) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали в бане со льдом. Медленно добавляли $LiAlH_4$ (2,2 мл 1 М раствора в THF, 2,2 ммоля). Через 1 ч реакцию останавливали, по каплям добавляя воду (~5 мл). Реакционную смесь концентрировали и остаток подвергали распределению между EtOAc и водой, затем фильтровали через бумагу GF/C. Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бесцветного масла (552 мг, 97%); MS m/z: 289 $(M+H)^+$. Продукт сразу использовали в следующей реакции.

[00725] трет-Бутил-3-(3-фторазетидин-1-ил)-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (552 мг, 1,91 ммоля) растворяли в DCM (6 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и добавляли DIPEA (500 мкл, 2,87 ммоля), затем

метансульфонилхлорид (180 мкл, 2,326 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (бледно-коричневое масло, 660 мг) растворяли в DMF (8 мл) в атмосфере N_2. Добавляли метансульфонамид (550 мг, 5,78 ммоля) и K_2CO_3 (794 мг, 5,75 ммоля) и смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали и получали желтое масло. Остаток (817 мг) переносили в DCM (2 мл) и добавляли TFA (2 мл) при температуре окружающей среды. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2). Остаток переносили в MeOH и пропускали через картриджи SPE с бикарбонатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток, N-((5-(3-фторазетидин-1-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A79, получали в виде бледно-коричневого вязкого масла (903 мг); MS m/z: 266 $(M+H)^+$. Это вещество сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

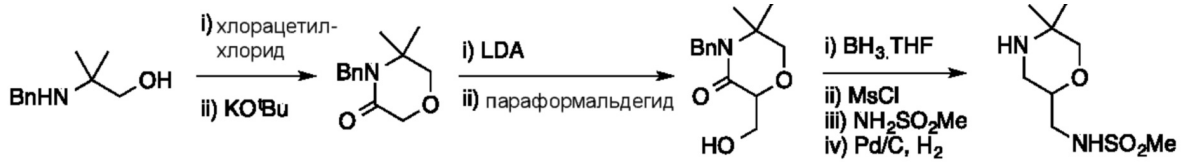
[00726] Синтез 74: N-(Пиперазин-2-илметил)метансульфонамид A80.



A80

[00727] Метансульфонилхлорид (1,0 мл, 12,9 ммоля) добавляли к раствору пиразин-2-илметанамина (1,0 г, 9,2 ммоля) и Et_3N (2,0 мл, 14,4 ммоля) в DCM (15 мл) в атмосфере N_2 при охлаждении в бане со льдом. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH (20 мл) и добавляли PtO_2 (300 мг, 1,32 ммоля). Реакционную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 20 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(пиперазин-2-илметил)метансульфонамид A80 (1,0 г, 56%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки или исследования; MS m/z: 194 $(M+H)^+$.

[00728] Синтез 75: N-((5,5-Диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид A81.



A81

[00729] Хлорацетилхлорид (490 мкл, 6,14 ммоля) по каплям добавляли к раствору 2-(бензиламино)-2-метилпропан-1-ола (1,0 г, 5,58 ммоля) и DIPEA (1,3 мл, 7,3 ммоля) в

DCM (56 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин, затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические вещества последовательно промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали коричневое масло (1,59 г), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 256 $(M+H)^+$.

[00730] N-Бензил-2-хлор-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)ацетамид (1,43 г, 5,58 ммоля) и KO^tBu (751, 6,70 ммоля) перемешивали в THF (38 мл) при 0°C. Через 15 мин реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и органические вещества экстрагировали с помощью EtOAc, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали оранжевое масло. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде белого твердого вещества (879 мг, 72% за 2 стадии); MS m/z: 220 $(M+H)^+$.

[00731] Бутиллитий (3,0 мл 1,6 М раствора в гексанах, 4,81 ммоля) по каплям добавляли к раствору диизопропиламина (674 мкл, 4,81 ммоля) в THF (6 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин и затем при 0°C в течение 15 мин. Раствор LDA при перемешивании по каплям добавляли к раствору 4-бензил-5,5-диметилморфолин-3-она (879 мг, 4,01 ммоля) в THF (2 мл) при -78°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли параформальдегид (151 мг, 5,01 ммоля) и смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 3 ч. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение еще 2 ч к реакционной смеси добавляли воду. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое масло. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 4-бензил-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-3-он в виде бесцветного масла (494 мг, 49%); MS m/z: 250 $(M+H)^+$.

[00732] BH_3.THF (9,9 мл 1 М раствора в THF, 9,9 ммоля) осторожно добавляли к раствору 4-бензил-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-3-она (494 мг, 1,98 ммоля) в THF (3 мл) при 0°C. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали (очень осторожно) с помощью MeOH до прекращения выделения газа. Реакционную смесь пропускали через ионообменный картридж, промывали с помощью MeCN/MeOH. Продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (227 мг, 49%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 236 $(M+H)^+$.

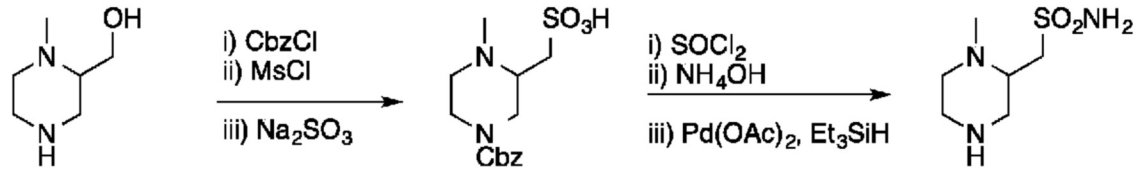
[00733] Метансульфонилхлорид (112 мкл, 1,45 ммоля) добавляли к раствору (4-бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил)метанола (227 мг, 0,96 ммоля) и Et_3N (270 мкл, 1,93 ммоля) в DCM (4 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$

и органические вещества экстрагировали с помощью DCM, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали оранжевое масло (320 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 314 $(M+H)^+$.

[00734] (4-Бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил)метилметансульфонат (302 мг, 0,96 ммоля), метансульфонамид (275 мг, 2,90 ммоля) и карбонат калия (467 мг, 3,38 ммоля) смешивали в DMF (5 мл) и нагревали при 120°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Органические вещества экстрагировали с помощью EtOAc и промывали рассолом (×3), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали оранжевое масло, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Продукт получали в виде бесцветного масла (143 мг, за 2 стадии); MS m/z: 313 $(M+H)^+$.

[00735] HCl (4 мл 3 М раствора в MeOH, 12 ммоля) добавляли к N-[(4-бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил)метил]метансульфонамиду (143 мг, 0,46 ммоля) и палладию на угле (30 мг, 0,28 ммоля). Раствор перемешивали с подачей водорода из баллона в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через ионообменный картридж, промывали с помощью MeCN/MeOH. Продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3 и фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5,5-диметилморфолин-2-ил)метил) метансульфонамид A81 в виде бесцветного масла (87 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

[00736] Синтез 76: (1-Метилпиперазин-2-ил)метансульфонамид A82.



A82

[00737] (1-Метилпиперазин-2-ил)метанолдигидрохлорид (993 мг, 4,89 ммоля) суспендировали в DCM (50 мл) в атмосфере N_2 и добавляли DIPEA (3,0 мл, 17,2 ммоля). Смесь охлаждали в бане со льдом и медленно добавляли Cbz-Cl (730 мкл, 5,11 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5-10% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла, (537 мг, 42%); MS m/z: 265 $(M+H)^+$.

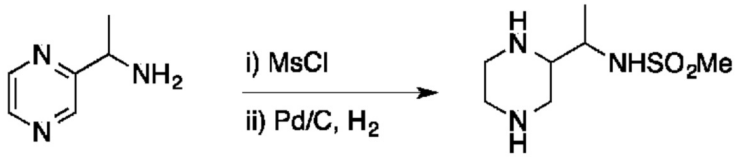
[00738] Бензил-3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат (537 мг, 2,03 ммоля) растворяли в DCM (10 мл) в атмосфере N_2. Добавляли DIPEA (1 мл, 5,74 ммоля) и раствор охлаждали в бане со льдом. Медленно добавляли метансульфонилхлорид (170 мкл, 2,20 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме

и остаток переносили в EtOH (10 мл). Раствор переносили в сосуд для микроволновой печи объемом 35 мл и добавляли воду (10 мл) и Na_2SO_3 (770 мг, 6,11 ммоля). Смесь нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и остаток растирали с EtOH. Мелкозернистый белый осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали липкое белое твердое вещество, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки или исследования при допущении о выделении натриевой соли с количественным выходом (892 мг); MS m/z: 329 $(M+H)^+$.

[00739] $SOCl_2$ (5,0 мл, 68,6 ммоля) медленно добавляли к натриевой соли (4-бензилоксикарбонил-1-метилпиперазин-2-ил)метансульфоновой кислоты (713 мг, 2,03 ммоля) в атмосфере N_2 при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 80°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали досуха в вакууме. Остаток охлаждали в бане со льдом и NH_4OH (5 мл 28% мас./мас., 36,0 ммоля) осторожно добавляли. Баню со льдом удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде желтого масла (107 мг, 16% за 4 стадии); MS m/z: 328 $(M+H)^+$. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или исследования.

[00740] Бензил-4-метил-3-(сульфамоилметил)пиперазин-1-карбоксилат (107 мг, 0,33 ммоля) растворяли в DCM (5 мл) в атмосфере N_2. Добавляли DIPEA (170 мкл, 0,98 ммоля) и смесь дегазировали (×2 цикла вакуум - N_2). Добавляли $Pd(OAc)_2$ (30 мг, 0,13 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла), затем добавляли Et_3SiH (320 мкл, 2,0 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла). После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь загружали в ионообменный картридж. Картридж последовательно промывали с помощью DCM, 1:1 DCM-MeOH и MeOH. Эти фильтраты отбрасывали и продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали (1-метилпиперазин-2-ил)метансульфонамид A82 в виде бледно-коричневого масла (65 мг), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки или исследования; MS m/z: 194 $(M+H)^+$.

[00741] Синтез 77: N-(1-(Пиперазин-2-ил)этил)метансульфонамид A83.



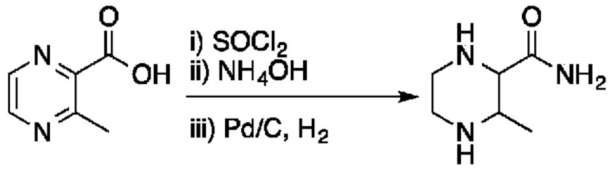
A83

[00742] 1-Пиразин-2-илэтанамин (252 мг, 2,05 ммоля) растворяли в DCM (3 мл) в атмосфере N_2. Добавляли DIPEA (700 мкл, 4,02 ммоля) и раствор охлаждали в бане со льдом. Медленно добавляли метансульфонилхлорид (160 мкл, 2,07 ммоля). Через 20 мин реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-5% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали N-(1-пиразин-2-илэтил)

метансульфонамид в виде бесцветного масла (236 мг, 57%); MS m/z: 202 $(M+H)^+$.

[00743] N-(1-Пиразин-2-илэтил)метансульфонамид (236 мг, 1,17 ммоля) растворяли в MeOH (5 мл) и раствор дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2). Добавляли Pd на C, влажный, Degussa (126 мг 10% мас./мас., 0,12 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла). Атмосферу N_2 заменяли на H_2 (×5 циклов) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH и фильтровали через бумагу GF/C. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(1-(пиперазин-2-ил)этил)метансульфонамид A83 в виде бесцветного масла (241 мг, 99%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 208 $(M+H)^+$.

[00744] Синтез 78: 3-Метилпиперазин-2-карбоксамид A84.

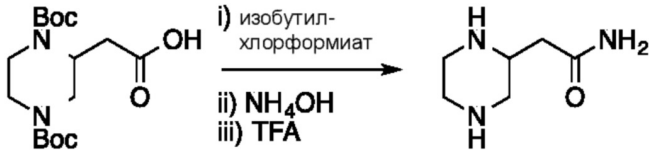


A84

[00745] 3-Метилпиразин-2-карбоновую кислоту (500 мг, 3,62 ммоля) суспендировали в $SOCl_2$ (2 мл, 27,4 ммоля) и смесь нагревали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток охлаждали в бане со льдом. Осторожно добавляли NH_4OH (10 мл 28% мас./мас., 71,9 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и полученное темно-коричневое твердое вещество (730 мг) сразу использовали в следующей реакции без очистки; MS m/z: 138 $(M+H)^+$.

[00746] 3-Метилпиразин-2-карбоксамид (730 мг, 2,66 ммоля) суспендировали в MeOH (60 мл). Добавляли 2 М водный раствор HCl (~10 мл) и смесь дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2) и добавляли Pd на C, влажный, Degussa (567 мг 5% мас./мас., 0,27 ммоля). Смесь дегазировали (×3 цикла), затем атмосферу N_2 заменяли на H_2 (×5 циклов). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем фильтровали через бумагу GF/C. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали светло-желтое твердое вещество, содержащее 3-метилпиперазин-2-карбоксамид A84 (698 мг), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 144 $(M+H)^+$.

[00747] Синтез 79: 2-(Пиперазин-2-ил)ацетамид A85.



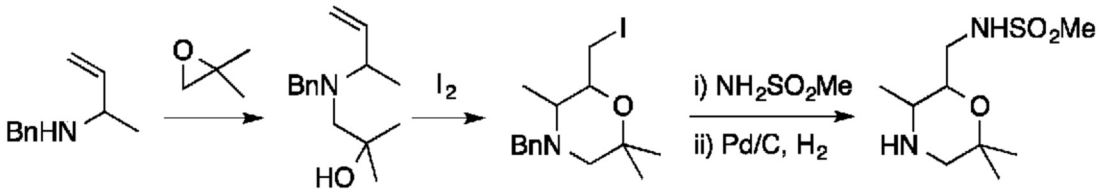
A85

[00748] 2-[1,4-Бис(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]уксусную кислоту (500 мг, 1,45 ммоля) растворяли в THF (10 мл) в атмосфере N_2 и добавляли DIPEA (1,0 мл, 5,74 ммоля). Раствор охлаждали в бане со льдом и медленно добавляли изобутилхлорформиат (210 мкл, 1,62 ммоля). После перемешивания в течение 1 ч, NH_4OH (1,5 мл 28% мас./мас., 22,20 ммоля) добавляли к мутному раствору. Полученный

прозрачный раствор перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде клейкого вспененного вещества (570 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 344 $(M+H)^+$.

[00749] Ди-трет-бутил-2-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (570 мг, 1,50 ммоля) растворяли в DCM (10 мл) при температуре окружающей среды и добавляли TFA (5 мл). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2). Остаток переносили в MeOH и пропускали через картриджи SPE с бикарбонатом. Фильтрат концентрировали и получали 2-(пиперазин-2-ил)ацетамид A85 в виде бесцветного масла (250 мг), которое сразу использовали в следующей реакции при допущении о количественном выходе за две стадии; MS m/z: 144 $(M+H)^+$.

[00750] Синтез 80: N-((3,6,6-Триметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид A86.



A86

[00751] LiBr (275 мг, 3,17 ммоля) при перемешивании добавляли к смеси 2,2-диметилоксирана (1,7 мл, 19,1 ммоля) и N-бензилбут-3-ен-2-амина (2,56 г, 15,9 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (2×15 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-[бензил(1-метилаллил)амино]-2-метилпропан-2-ол (2,46 г, 66%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,39-7,33 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,20 (dt, 1H), 5,07 (dt, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,30 (pt, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,46 (d, 1H), 1,18-1,16 (m, 9H); MS m/z 234 $(M+H)^+$.

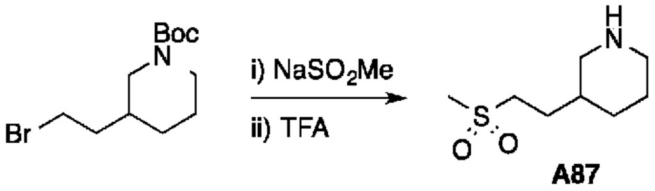
[00752] I_2 (2,94 г, 11,6 ммоля) при перемешивании добавляли двухфазной смеси 1-[бензил(1-метилаллил)амино]-2-метилпропан-2-ола (2,46 г, 10,5 ммоля) с MTBE (35 мл) и 1 M $NaHCO_3$ (15 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MTBE (35 мл) и добавляли еще порцию I_2 (2,94 г, 11,6 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 24 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (30 мл), разбавляли с помощью MTBE (30 мл) и слои разделяли. Органическую фазу промывали смесью 1:1 насыщенный водный раствор $Na_2S_2O_3$/насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (60 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 4-бензил-6-(йодметил)-2,2,5-триметилморфолин (646 мг, 17%) в

виде пурпурного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,39-7,25 (m, 5H), 4,18 (td, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,10 (d, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,90 (d, 3H); MS m/z: 360 $(M+H)^+$.

[00753] 4-Бензил-6-(йодметил)-2,2,5-триметилморфолин (645 мг, 1,80 ммоля), метансульфонамид (510 мг, 5,36 ммоля) и карбонат калия (870 мг, 6,30 ммоля) нагревали при 120°C в DMF (10 мл) в течение 20 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические экстракты промывали водой (×3), рассолом (×2), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали N-[(4-бензил-3,6,6-триметилморфолин-2-ил)метил]метансульфонамид (249 мг, 43%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 7,23 (tt, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,94 (td, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,09 (d, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (d, 3H); MS m/z: 327 $(M+1)^+$.

[00754] Смесь N-[(4-бензил-3,6,6-триметилморфолин-2-ил)метил]метансульфонамида (249 мг, 0,76 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (30 мг 10% мас./мас., 0,03 ммоля) и HCl (3 M в метаноле) (10 мл, 30 ммоля) помещали в атмосферу H_2 и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в HCl (3 M в метаноле) (10 мл, 30 ммоля) и повторно добавляли Pd на C, влажный, Degussa (60 мг 10% мас./мас., 0,06 ммоля), помещали в атмосферу H_2 и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через ионообменный картридж и промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM и растворитель удаляли в вакууме и получали N-[(3,6,6-триметилморфолин-2-ил)метил]метансульфонамид A86 (73 мг, 41%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 237 $(M+H)^+$.

[00755] Синтез 81: 3-(2-(Метилсульфонил)этил)пиперидин A87.

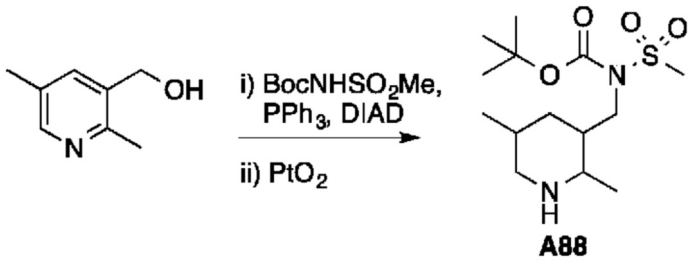


A87

[00756] трет-Бутил-3-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (338 мг, 1,16 ммоля) и метансульфинат натрия (209 мг, 1,74 ммоля) объединяли в EtOH в атмосфере N_2 в герметизированной пробирке и нагревали в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой, слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло, которое переносили в DCM (10 мл). Добавляли TFA (3 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2). Остаток переносили

в MeOH и пропускали через картриджи SPE с бикарбонатом. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме и получали 3-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин A87 в виде бесцветного масла (301 мг, 87% за две стадии), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки или исследования; MS m/z: 192 $(M+H)^+$.

[00757] Синтез 82: трет-Бутил-((2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(метилсульфонил) карбамат A88.

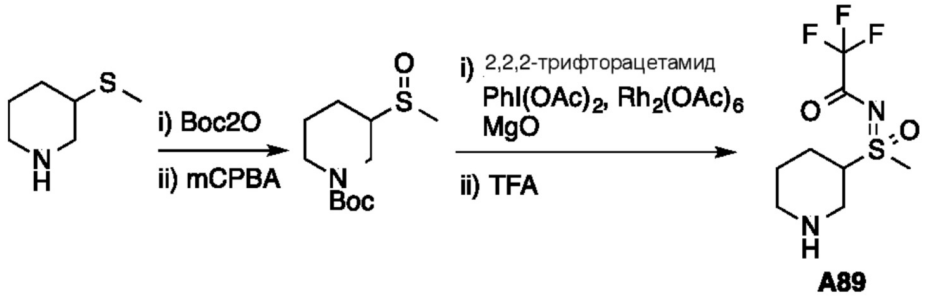


A88

[00758] DIAD (1,6 г, 7,91 ммоля) в DCM (0,5 мл) медленно добавляли к раствору (2,5-диметил-3-пиридил)метанола (690 мг, 5,03 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (1,8 г, 9,2 ммоля) и PPh_3 (1,9 г, 7,2 ммоля) в DCM (40 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические вещества сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью 0-50% EtOAc-PE) и получали продукт в виде масла (500 мг, 32%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (dd, 1H), 7,40-7,17 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (dd, 3H), 1,42 (s, 9H); MS m/z: 315 $(M+H)^+$.

[00759] Смесь PtO_2 (45 мг, 0,20 ммоля) и трет-бутил-((2,5-диметилпиридин-3-ил)метил) (метилсульфонил)карбамата (500 мг, 1,59 ммоля) в AcOH (15 мл) встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-((2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат A88, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 321 $(M+H)^+$.

[00760] Синтез 83: 2,2,2-Трифтор-N-(метил(оксо)(пиперидин-3-ил)-λ6-сульфанилиден) ацетамид A89.

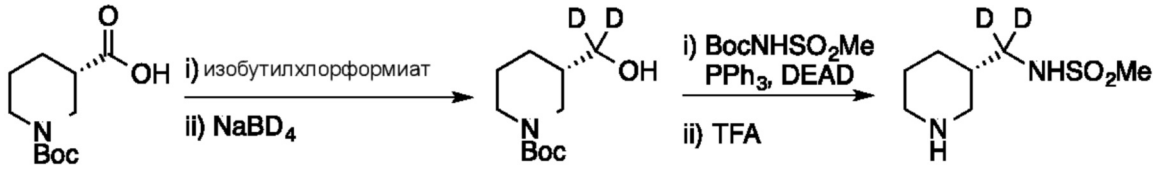


A89

[00761] Ди-трет-бутилдикарбонат (282 мг, 1,29 ммоля) добавляли к раствору 3-метилсульфанилпиперидингидрохлорида (199 мг, 1,19 ммоля) и Et_3N (330 мкл, 2,37 ммоля) в DCM (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток переносили в DCM (5 мл).

Добавляли mCPBA (288 мг, 1,17 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$. Через 30 мин фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества сушили и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCE (12 мл) и $Rh_2(OAc)_6$ (47 мг, 0,11 ммоля), добавляли 2,2,2-трифторацетамид (272 мг, 2,40 ммоля) и MgO (176 мг, 4,37 ммоля). Затем добавляли диацетат йодбензола (528 мг, 1,64 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (×2) и получали 2,2,2-трифтор-N-(метил(оксо)(пиперидин-3-ил)-λ6-сульфанилиден) ацетамид A89 (260 мг); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 2H), 4,04 (qt, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,69 (d, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (dt, 1H), 2,93 (tt, 1H), 2,24 (d, 1H), 2,02 (dq, 1H), 1,88-1,62 (m, 2H). Это вещество сразу использовали в следующей реакции.

[00762] Синтез 84: (S)-N-(Пиперидин-3-илметил-d_2)метансульфонамид A90.



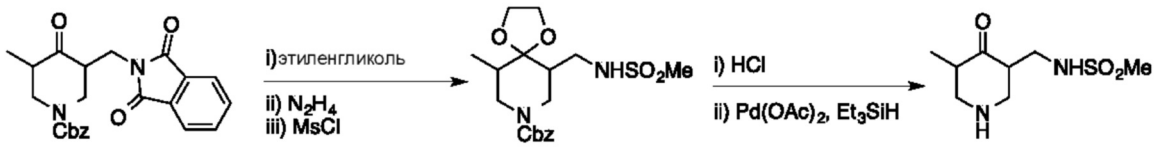
A90

[00763] (3S)-1-трет-Бутоксикарбонилпиперидин-3-карбоновую кислоту (500 мг, 2,18 ммоля) суспендировали в THF (10 мл) и охлаждали до -20°C. Добавляли Et_3N (455 мкл, 3,26 ммоля), затем изобутилхлорформиат (425 мкл, 3,28 ммоля). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 1 ч, затем т добавляли тетрадейтериоборанид натрия (140 мг, 3,35 ммоля), затем тридейтерио(дейтериоокси) метан (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли воду для растворения солей и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-(3S)-3-[дидейтерио(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилат (281 мг, 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,44 (s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,71 (t, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,08 (qd, 1H); MS m/z: 218 $(M+H)^+$.

[00764] К раствору трет-бутил-(3S)-3-[дидейтерио(гидрокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (280 мг, 1,29 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (375 мг, 1,92 ммоля) и PPh_3 (990 мг, 3,78 ммоля) в THF (15 мл) по каплям добавляли DEAD (440 мкл, 2,79 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (2,5 мл, 32,5 ммоля). После

перемешивания в течение 22 ч добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток пропускали через ионообменный картридж, промывали с помощью MeOH/DCM и продукт элюировали смесями 2 М метанольный раствор NH_3/DCM. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и получали (S)-N-(пиперидин-3-илметил-d_2)метансульфонамид A90, (508 мг) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 195 $(M+H)^+$.

[00765] Синтез 85: N-((5-Метил-4-оксопиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A91.



A91

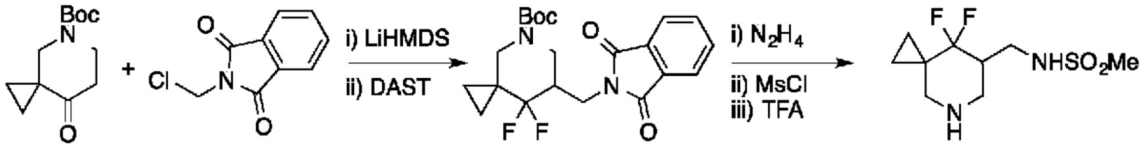
[00766] Смесь бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 1,35 ммоля) (см. A46), этиленгликоля (250 мкл, 4,48 ммоля) и гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (15 мг, 0,08 ммоля) в толуоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtAOc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (370 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 451 $(M+H)^+$.

[00767] Смесь бензил-6-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-10-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (370 мг, 0,82 ммоля) и гидразингидрата (180 мкл 50%мас./об., 1,80 ммоля) в этаноле (7 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали, промывали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали белое твердое вещество, которое переносили в DCM (4 мл). Добавляли Et_3N (160 мкл, 1,15 ммоля) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли метансульфонилхлорид (80 мкл, 1,034 ммоля). Через 5 мин баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-6-(метансульфонамидометил)-10-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат в виде белого смолообразного вещества (250 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 399 $(M+H)^+$.

[00768] Смесь HCl (1,8 мл 2 М водного раствора, 3,6 ммоля) и бензил-6-(метансульфонамидометил)-10-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (250 мг, 0,63 ммоля) в THF (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и водой. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли,

промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM (5 мл). Et_3SiH (150 мкл, 0,94 ммоля), Et_3N (150 мкл, 1,08 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (30 мг, 0,13 ммоля) последовательно добавляли к раствору, который, затем перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Полученную суспензию разбавляли метанолом (~5 мл) и загружали прямо в ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5-метил-4-оксопиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A91 в виде коричневого масла (100 мг, 72%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 221 $(M+H)^+$.

[00769] Синтез 86: N-((8,8-Дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)метил)метансульфонамид A92.



A92

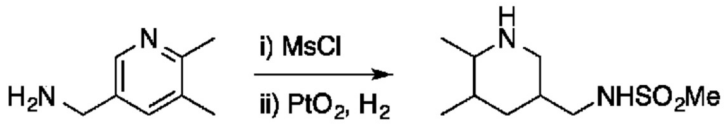
[00770] LiHMDS (2,33 мл 1 М, 2,33 ммоля) медленно добавляли к раствору трет-бутил-8-оксо-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата (500 мг, 2,22 ммоля) в THF (10 мл) и перемешивали при -78°C в атмосфере N_2. Через 10 мин медленно добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (478 мг, 2,44 ммоля) в THF (2 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, затем подвергали распределению между водой и DCM. Объединенные органические вещества сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-30% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил 7-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-8-оксо-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилат в виде масла, которое затвердевало при выдерживании (285 мг, 33%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94-7,82 (m, 4H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,60 (td, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,07 (ddt, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,16-1,04 (m, 2H), 0,91-0,83 (m, 2H).

[00771] трет-Бутил 7-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-8-оксо-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилат (263 мг, 0,68 ммоля) обрабатывали с помощью DAST (904 мкл, 6,84 ммоля) и смесь перемешивали в течение 96 ч при температуре окружающей среды. Дополнительно добавляли DAST (904 мкл, 6,84 ммоля) и смесь перемешивали в течение 24 ч, затем осторожно выливали в смесь льда и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил 7-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-8,8-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилат (280 мг), который сразу использовали в следующей реакции.

[00772] трет-Бутил 7-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-8,8-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилат (280 мг, 0,69 ммоля), гидразин (54 мкл, 1,72 ммоля) в EtOH (2,8 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток загружали в ионообменный картридж. Картридж

промывали смесями DCM-MeOH, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Основной элюат концентрировали в вакууме, и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом, затем растворяли в DCM (2 мл). Добавляли Et_3N (96 мкл, 0,69 ммоля), затем метансульфонилхлорид (69 мкл, 0,90 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали с помощью TFA/DCM. Через 1 ч при температуре окружающей среды смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((8,8-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)метил) метансульфонамид A92, (90 мг, 99%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 2H), 7,32 (t, 1H), 3,66-3,28 (m, 3H), 3,14-2,90 (m, 6H), 2,63-2,52 (m, 1H), 1,02 (ddd, 1H), 0,90-0,77 (m, 2H), 0,74 (ddd, 1H).

[00773] Синтез 87: N-((5,6-Диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A93.

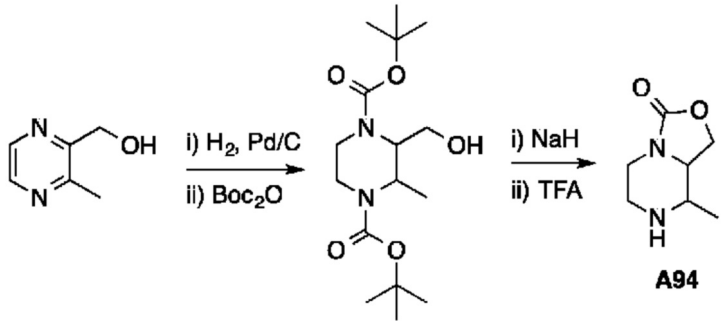


A93

[00774] Метансульфонилхлорид (200 мкл, 2,58 ммоля) добавляли к раствору (5,6-диметил-3-пиридил)метанамин дигидрохлорида (400 мг, 1,91 ммоля) и Et_3N (1,0 мл, 7,18 ммоля) в DCM (6 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали коричневое масло (370 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 215 $(M+H)^+$.

[00775] Смесь N-[(5,6-диметил-3-пиридил)метил]метансульфонамида (370 мг, 1,73 ммоля), PtO_2 (70 мг, 0,31 ммоля) и HCl (10 мл 3 М раствора в MeOH, 30 ммоля) встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 3 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали, промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-((5,6-диметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A93 в виде коричневого масла (350 мг, 79%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 221 $(M+H)^+$.

[00776] Синтез 88: 8-Метилгексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-он A94.



A94

[00777] (3-Метилпиразин-2-ил)метанол (4,92 г, 39,6 ммоля) растворяли в MeOH (200 мл) и добавляли HCl (20 мл 2 М водного раствора, 40 ммоля). Раствор дегазировали

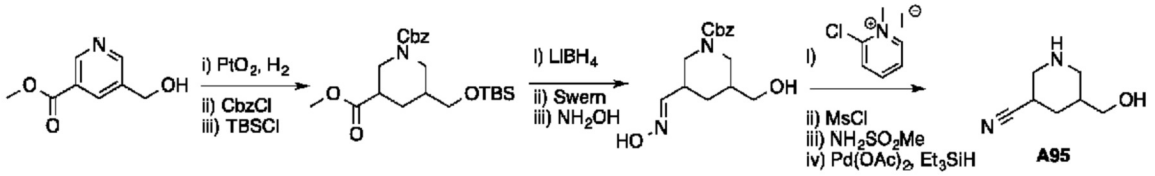
(×3 цикла вакуум - N_2) и добавляли Pd на C, влажный, Degussa (2,5 г 10% мас./мас., 2,35 ммоля). Смесь дегазировали (×3 цикла) и N_2 заменяли на H_2 (×5 циклов). Смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2, затем фильтровали через бумагу GF/F. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали продукт в виде коричневого масла (6,7 г), которое сразу использовали в следующей реакции без очистки при допущении о выделении соли с HCl; MS m/z: 131 $(M+H)^+$.

[00778] (3-Метилпиперазин-2-ил)метанолгидрохлорид (6,7 г, 36,2 ммоля) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли DIPEA (19,0 мл, 109,1 ммоля) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и медленно добавляли в течение 10 мин раствор ди-трет-бутилдикарбоната (19,0 г, 87,06 ммоля) в MeOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 1 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и водой, водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бесцветного масла (3,72 г, 31%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 331 $(M+H)^+$.

[00779] Ди-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат (3,72 г, 11,3 ммоля) растворяли в THF (80 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и одной порцией добавляли NaH (550 мг 60% мас./мас. дисперсия в минеральном масле, 13,8 ммоля). Охлаждающую баню удаляли и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали в бане со льдом и реакцию останавливали путем осторожного добавления воды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бесцветного масла (2,40 г, 83%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 201 $(M-tBu)^+$.

[00780] трет-Бутил-8-метил-3-оксо-5,6,8,8a-тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-7-карбоксилат (156 мг, 0,61 ммоля) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2). Остаток переносили в MeOH и пропускали через картриджи SPE с бикарбонатом. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и получали 8-метилгексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-он A94 в виде бледно-желтого стеклообразного вещества (95 мг, количественный выход), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 157 $(M+H)^+$.

[00781] Синтез 89: N-((5-Цианопиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A95.



[00782] Оксид платины (2,72 г, 12,0 ммоля), уксусную кислоту (20 мл) и метил-5-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилат (2,0 г, 12,0 ммоля) объединяли и встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 3 дней при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Катализатор отфильтровывали, промывали уксусной кислотой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали бледно-желтое смолообразное вещество (2,8 г). Это вещество обрабатывали с помощью EtOAc (100 мл) и водой (50 мл) и добавляли бензилхлорформиат (1,7 мл, 11,9 ммоля) и K_2CO_3 (10 г, 72,4 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Фазы разделяли и водную фазу разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бледно-желтое масло (1 г), которое растворяли в DCM (10 мл). Добавляли имидазол (440 мг, 6,46 ммоля) и TBDMS хлорид (600 мг, 3,98 ммоля) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (800 мг, 58%); MS m/z: 422 $(M+H)^+$. Это вещество растворяли в THF (8 мл) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли $LiBH_4$ (1,2 мл 2 М раствора в THF, 2,4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Дополнительно добавляли $LiBH_4$ (0,4 мл 2 М раствора в THF, 0,8 ммоля) и раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакцию останавливали 2 М водным раствором NaOH и разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (710 мг, 95%); MS m/z: 394 $(M+H)^+$.

[00783] DMSO (200 мкл, 2,82 ммоля) по каплям добавляли к раствору оксалилхлорида (160 мкл, 1,83 ммоля) в DCM (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере N_2. Через 10 мин к реакционной смеси по каплям добавляли раствор бензил-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,78 ммоля) в DCM (5 мл). Через 50 мин при -78°C добавляли Et_3N (750 мкл, 5,38 ммоля). Через 10 мин реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, затем реакцию останавливали 10% водным раствором лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью DCM и органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде светло-

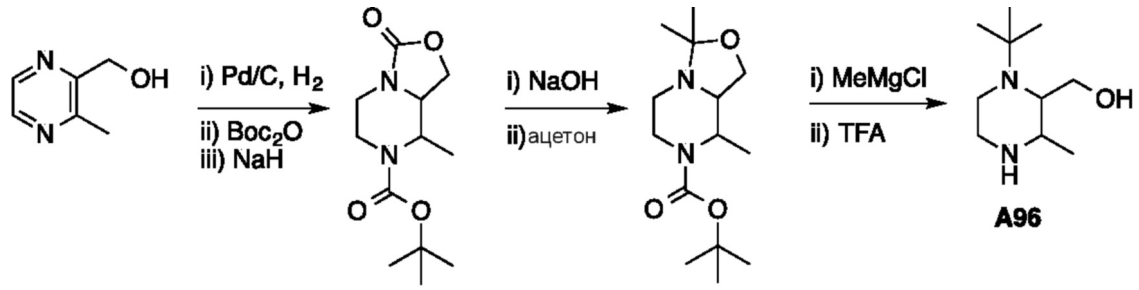
желтого масла (660 мг, 95%); MS m/z: 392 $(M+H)^+$.

[00784] Смесь бензил-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-формилпиперидин-1-карбоксилата (660 мг, 1,69 ммоля), гидроксиламингидрохлорида (140 мг, 2,02 ммоля) и NaOAc (110 мг, 1,34 ммоля) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Раствор разбавляли водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали желтое смолообразное вещество (590 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 293 $(M+H)^+$.

[00785] 2-Хлор-1-метилпиридин-1-иййодид (470 мг, 1,84 ммоля) добавляли к раствору бензил-3-[(E)-гидроксииминометил]-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (490 мг, 1,68 ммоля) в DCM (5 мл) при температуре окружающей среды. Через 10 мин добавляли Et_3N (350 мкл, 2,51 ммоля) и суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и 10% водным раствором лимонной кислоты. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (80 мг, 17%); MS m/z: 275 $(M+H)^+$.

[00786] Метансульфонилхлорид (15 мкл, 0,19 ммоля) добавляли к раствору бензил-3-циано-5-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,15 ммоля) и Et_3N (30 мкл, 0,22 ммоля) в DCM (2 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали желтое масло, которое переносили в DMF (2 мл). K_2CO_3 (60 мг, 0,43 ммоля) и метансульфонамид (40 мг, 0,42 ммоля) добавляли к раствору, который перемешивали при 80°C в течение 18 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое масло, которое переносили в DCM (2 мл). Et_3N (30 мкл, 0,22 ммоля), Et_3SiH (30 мкл, 0,188 ммоля), затем к реакционной смеси добавляли $Pd(OAc)_2$ (10 мг, 0,04 ммоля). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разбавляли метанолом и выливали в ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом, продукт элюировали 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали N-((5-цианопиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A95 в виде бледно-желтого пленкообразного вещества (17 мг, 54%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 218 $(M+H)^+$.

[00787] Синтез 90: (1-(трет-Бутил)-3-метилпиперазин-2-ил)метанол A96.



[00788] (3-Метилпиразин-2-ил)метанол (4,92 г, 39,6 ммоля), растворяли в MeOH (200 мл) и добавляли HCl (20 мл 2 М водного раствора, 40 ммоля). Раствор дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2) и добавляли Pd на C, влажный, Degussa (2,5 г 10% мас./мас., 2,35 ммоля). Смесь дегазировали (×3 цикла) и N_2 заменяли на H_2 (×5 циклов). Смесь перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2, затем фильтровали через бумагу GF/F. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали продукт в виде коричневого масла (6,7 г), которое сразу использовали в следующей реакции без очистки при допущении о выделении соли с HCl; MS m/z: 131 $(M+H)^+$.

[00789] (3-Метилпиперазин-2-ил)метанолгидрохлорид (6,7 г, 36,2 ммоля) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли DIPEA (19,0 мл, 109 ммоля) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и медленно добавляли в течение 10 мин раствор ди-трет-бутилдикарбоната (19,0 г, 87,1 ммоля) в MeOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 1 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бесцветного масла (3,72 г, 31%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 331 $(M+H)^+$.

[00790] Ди-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат (3,72 г, 11,26 ммоля) растворяли в THF (80 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали в бане со льдом и одной порцией добавляли NaH (550 мг 60% мас./мас. дисперсия в минеральном масле, 13,8 ммоля). Охлаждающую баню удаляли и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали в бане со льдом и реакцию останавливали путем осторожного добавления воды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бесцветного масла (2,40 г, 83%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 201 $(M-tBu)^+$.

[00791] трет-Бутил-8-метил-3-оксо-5,6,8,8a-тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-7-карбоксилат (2,24 г, 8,76 ммоля) суспендировали в EtOH (30 мл) и добавляли раствор NaOH (1,75 г, 43,8 ммоля) в воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и значение pH раствора устанавливали равным ~pH 10 путем добавления 2 М водного раствора HCl. Смесь экстрагировали с помощью $CHCl_3$ (×2). Объединенные органические

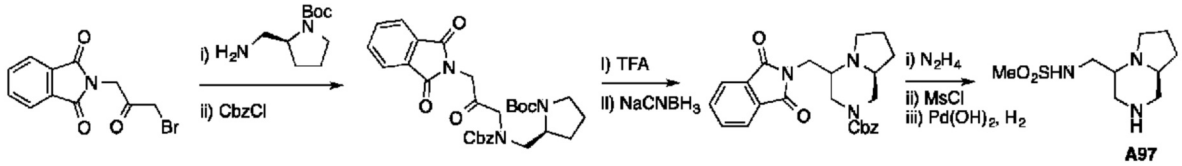
вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде желтого масла (1,91 г, 95%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 231 $(M+H)^+$.

[00792] трет-Бутил-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,9 г, 8,25 ммоля) растворяли в сухом ацетоне (3,0 мл, 40,9 ммоля) в атмосфере N_2 и добавляли $BF_3.OEt_2$ (100 мкл, 0,79 ммоля). Смесь нагревали при 100°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали желтое масло, которое переносили в EtOAc и очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бесцветного масла (540 мг, 24%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,25 (vbrs, 1H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H), 3,07-2,69 (m, 3H), 2,14 (ddd, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,00 (s, 3H); MS m/z: 271 $(M+H)^+$.

[00793] трет-Бутил-3,3,8-триметил-5,6,8,8a-тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-7-карбоксилат (540 мг, 2,0 ммоля) растворяли в THF (10 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -10°C и добавляли MeMgCl (1,5 мл 3 M раствора в THF, 4,5 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Добавляли MeMgCl (1,5 мл 3 M раствора в THF, 4,5 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 40°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали путем осторожного добавления воды. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали желтое масло. Остаток переносили в EtOAc и очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Продукт получали в виде бесцветного масла (122 мг, 21%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,46 (t, 1H), 4,21 (p, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,45 (ddd, 1H), 3,02-2,81 (m, 3H), 2,71 (ddd, 1H), 1,39 (s, 10H), 1,15 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H); MS m/z: 287 $(M+H)^+$. Это вещество сразу использовали в следующей реакции.

[00794] трет-Бутил-4-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (122 мг, 0,426 ммоля) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1 мл) в атмосфере N_2. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2). Остаток переносили в MeOH и пропускали через картридж SPE с бикарбонатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали (1-(трет-бутил)-3-метилпиперазин-2-ил)метанол A96 (соль с TFA) в виде бледно-желтого стеклообразного вещества (125 мг, 88%), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 187 $(M+H)^+$.

[00795] Синтез 91: N-(((8aS)-Октагидропирроло[1,2-a]пиразин-4-ил)метил) метансульфонамид A97.



[00796] 2-(3-Бром-2-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион (550 мг, 1,95 ммоля) растворяли в DCM (20 мл), затем добавляли трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (391 мг, 1,95 ммоля) и триэтиламин (300 мкл, 2,15 ммоля). Бесцветный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Cbz-Cl (334 мкл, 2,34 ммоля), затем триэтиламин (815 мкл, 5,85 ммоля) добавляли к желтому раствору и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды. Через 5 мин реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические вещества промывали 1 М водным раствором HCl (20 мл), рассолом (20 мл), сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-80% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-(2S)-2-[[бензилоксикарбонил-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксопропил]амино]метил] пирролидин-1-карбоксилат (550 мг, 53%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z: 536 $(M+H)^+$.

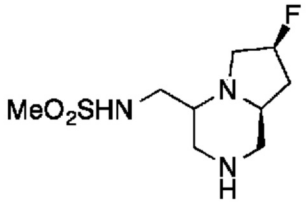
[00797] трет-Бутил-(2S)-2-[[бензилоксикарбонил-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксопропил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (550 мг, 1,03 ммоля) растворяли в DCM (6 мл), затем охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли TFA (4 мл), перемешивание продолжали при 0°C. Через 45 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (13 мл), затем добавляли $NaCNBH_3$ (226 мг, 3,60 ммоля). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (30 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-(8aS)-4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) метил]-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (390 мг, 80%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z: 420 $(M+H)^+$.

[00798] Бензил-(8aS)-4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (140 мг, 0,31 ммоля) растворяли в этаноле (3 мл), затем добавляли гидразингидрат (46 мкл, 0,94 ммоля). Затем бесцветный раствор нагревали при 80°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное смолообразное вещество. Это вещество переносили в DCM (3 мл), затем охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (66 мкл, 0,47 ммоля), затем метансульфонилхлорид (29 мкл, 0,38 ммоля) и перемешивание продолжали в течение 45 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (10 мл), затем слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические вещества промывали водой и пропускали через гидрофобную фритту. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-80% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт (35 мг, 27%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,43-7,30 (m, 5H),

5,15 (d, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,18 (dd, 3H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,11 (q, 4H), 1,88-1,68 (m, 4H); MS m/z: 368 $(M+H)^+$.

[00799] Бензил-(8aS)-4-(метансульфонамидометил)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (35 мг, 0,09 ммоля) растворяли в EtOAc (724 мкл) и MeOH (181 мкл) и перемешивали с подачей H_2 из баллона. Добавляли $Pd(OH)_2$ (6,4 мг 20% мас./мас., 0,009 ммоля) и черную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали в вакууме и получали N-(((8aS)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-4-ил)метил)метансульфонамид A97 (20 мг, 95%) в виде бесцветного смолообразного вещества, которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 234 $(M+H)^+$.

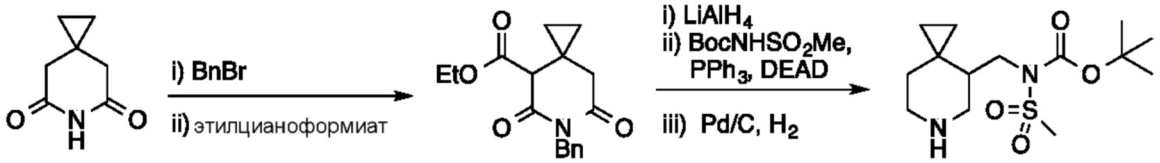
[00800] Синтез 92: N-(((7S,8aS)-7-Фтороктагидропирроло[1,2-a]пиразин-4-ил)метил) метансульфонамид A98.



A98

[00801] С использованием трет-бутил-(2S,4S)-2-(аминометил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилата в описанной выше методике для A97, N-(((7S,8aS)-7-фтороктагидропирроло[1,2-a]пиразин-4-ил)метил)метансульфонамид A98 получали в виде бесцветного смолообразного вещества, которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 252 $(M+H)^+$.

[00802] Синтез 93: трет-Бутил-((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)метил)(метилсульфонил) карбамат A99.



A99

[00803] Смесь K_2CO_3 (2,0 г, 14,4 ммоля), BnBr (855 мкл, 7,19 ммоля) и 6-азаспиро[2.5]октан-5,7-диона (1 г, 7,19 ммоля) в DMF (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с водой. Твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме при 60°C в течение 3 ч и получали 6-бензил-6-азаспиро[2.5]октан-5,7-дион (1,42 г, 84%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (dd, 2H), 7,28-7,16 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 2,64 (s, 4H), 0,49 (s, 4H); MS m/z: 230 $(M+H)^+$.

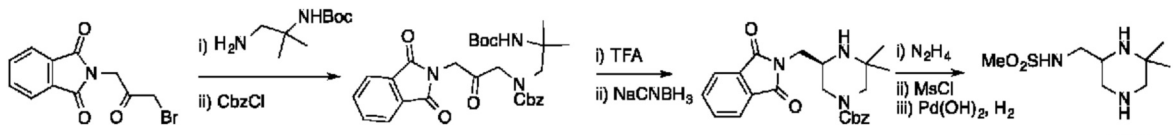
[00804] LiHMDS (9,16 мл 1 M, 9,16 ммоля) медленно добавляли к раствору 6-бензил-6-азаспиро[2.5]октан-5,7-диона (1 г, 4,36 ммоля) в THF (20 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем добавляли этилцианоформиат (610 мкл, 6,54 ммоля). Через 30 мин добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь нагревали до температуры окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и водой.

Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали этил-6-бензил-5,7-диоксо-6-азаспиро[2.5]октан-8-карбоксилат в виде бесцветного масла (950 мг, 68%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,18 (qd, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 1,19 (t, 3H), 0,85-0,78 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 2H); MS m/z: 302 $(M+H)^+$.

[00805] $LiAlH_4$ (95 мг, 2,5 ммоля) добавляли к раствору этил-6-бензил-5,7-диоксо-6-азаспиро[2.5]октан-8-карбоксилата (203 мг, 0,67 ммоля) в THF (10 мл) в атмосфере N_2. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 ч реакцию останавливали путем последовательного добавления H_2O (100 мкл), 15% водного раствора NaOH (100 мкл) и H_2O (300 мкл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM (5 мл) и добавляли трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамат (262 мг, 1,34 ммоля) и PS-PPh_3 (476 мг 2,11 ммоль/г, 1,00 ммоля). При перемешивании при температуре окружающей среды медленно добавляли DIAD (182 мкл, 0,94 ммоля) в DCM (1 мл). Через 4 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток загружали в ионообменную колонку. Колонку промывали с помощью MeOH и продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента). Фракции продукта лиофилизировали и получали трет-бутил-N-[(6-бензил-6-азаспиро[2.5]октан-8-ил)метил]-N-метилсульфонилкарбамат (19 мг, 7%), который сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 409 $(M+H)^+$.

[00806] Pd на C, влажный, Degussa (5 мг 10% мас./мас., 0,047 ммоля) переносили в заполненный азотом сосуд и сосуд откачивали и повторно заполняли азотом. Добавляли раствор трет-бутил-N-[(6-бензил-6-азаспиро[2.5]октан-8-ил)метил]-N-метилсульфонилкарбамата (19 мг, 0,047 ммоля) в MeOH (5 мл) и полученный раствор дегазировали с помощью циклов вакуум/азот (×3). Атмосферу заменяли с помощью циклов вакуум/водород (×3) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-((6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)метил)(метилсульфонил)карбамат A99 (15 мг), который сразу использовали на следующей стадии без какой-либо очистки; MS m/z: 319 $(M+H)^+$.

[00807] Синтез 94: N-((6,6-Диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A100.



[00808] 2-(3-Бром-2-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион (250 мг, 0,89 ммоля) растворяли в DCM (9 мл), затем добавляли трет-бутил-N-(2-амино-1,1-диметилэтил)карбамат (167 мг, 0,89 ммоля) и триэтиламин (136 мкл, 0,97 ммоля). Бесцветный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли Cbz-Cl (152 мкл, 1,06

ммоля) и триэтиламин (370 мкл, 2,66 ммоля) и перемешивание продолжали. Через 50 мин реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические вещества промывали 1 М водным раствором HCl (20 мл) и рассолом (20 мл) и фильтровали через гидрофобную фритту. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-80% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил N-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропил]-N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксопропил]карбамат (260 мг, 54%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z: 524 $(M+H)^+$.

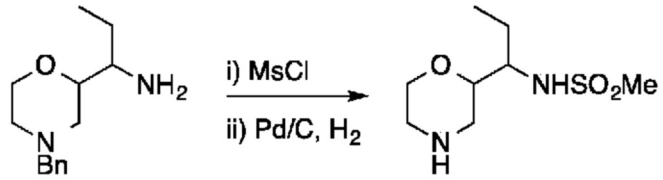
[00809] Бензил N-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропил]-N-[3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксопропил]карбамат (260 мг, 0,48 ммоля) растворяли в DCM (3 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли TFA (1,8 мл). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме. Оранжевый остаток растворяли в метаноле, затем добавляли цианоборогидрид натрия (75 мг, 1,19 ммоля). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (30 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (190 мг, 95%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z: 408 $(M+H)^+$.

[00810] Бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (190 мг, 0,44 ммоля) растворяли в этаноле (4 мл), затем добавляли гидразингидрат (64 мкл, 1,32 ммоля). Бесцветный раствор после этого нагревали при 80°C в течение 90 мин. Полученной белой суспензии давали охладиться до температуры окружающей среды, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, остаток растворяли в DCM и повторно фильтровали. Фильтрат концентрировали и получали бесцветное смолообразное вещество, которую растворяли в DCM (4,5 мл), затем охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (90 мкл, 0,66 ммоля), затем метансульфонилхлорид (41 мкл, 0,53 ммоля) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (10 мл), затем слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенные органические вещества промывали водой и пропускали через гидрофобную фритту. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-80% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-5-(метансульфонамидометил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (119 мг, 76%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 356 $(M+H)^+$.

[00811] Бензил-5-(метансульфонамидометил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (119 мг, 0,33 ммоля) растворяли в этилацетате (2,5 мл) и MeOH (600 мкл) и помещали в атмосферу H_2. Добавляли $Pd(OH)_2$ (24 мг 20% мас./мас., 0,03 ммоля) и черную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали и получали N-((6,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A100 в виде бесцветного смолообразного вещества, (71 мг, 96%); MS m/z: 222 $(M+H)^+$. Это вещество использовали

в следующей реакции без дополнительной очистки.

[00812] Синтез 95: N-(1-(Морфолин-2-ил)пропил)метансульфонамид A101.

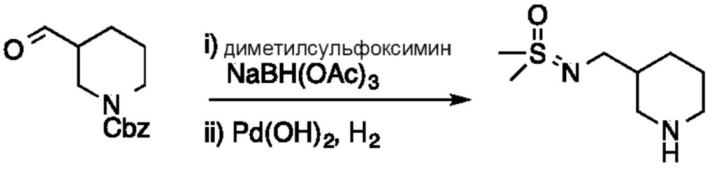


A101

[00813] 1-(4-Бензилморфолин-2-ил)пропан-1-амин (594 мг, 2,54 ммоля) и Et_3N (707 мкл, 5,07 ммоля) в DCM (12 мл) охлаждали до 0°C в бане со льдом, затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (220 мкл, 2,84 ммоля). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водную фазу один раз экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc- PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (652 мг, 82%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39-7,17 (m, 5H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,23-3,04 (m, 1H), 2,87 (d, J=2,5 Hz, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 1H), 1,42-1,23 (m, 1H), 0,87 (td, J=7,4, 1,3 Hz, 3H); MS m/z: 313 $(M+H)^+$.

[00814] Pd на C, влажный, Degussa (88 мг 10% мас./мас., 0,08 ммоля) переносили в заполненный азотом сосуд и сосуд откачивали и повторно заполняли азотом. Добавляли раствор N-[1-(4-бензилморфолин-2-ил)пропил]метансульфонамид (350 мг, 1,12 ммоля) в HCl (14,7 мл 3 М раствора в MeOH, 44,1 ммоля) и полученный раствор дегазировали с помощью циклов вакуум/азот (×3). Атмосферу заменяли с помощью циклов вакуум/водород (×3) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(1-(морфолин-2-ил)пропил) метансульфонамид A101 в виде желтого масла (246 мг, 85%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, NH), 3,99 (dt, J=12,5, 3,8 Hz, 1H), 3,74 (td, J=12,4, 2,3 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J=11,3, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 3,23 (ddt, J=14,9, 9,2, 3,1 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,87-2,73 (m, 1H), 1,59 (dtd, J=15,0, 7,4, 4,7 Hz, 1H), 1,39 (dddd, J=16,7, 14,0, 9,0, 7,2 Hz, 1H), 0,91 (td, J=7,4, 4,6 Hz, 3H); MS m/z: 223 $(M+H)^+$. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00815] Синтез 96: Диметил((пиперидин-3-илметил)имино)-λ6-сульфанон A102.



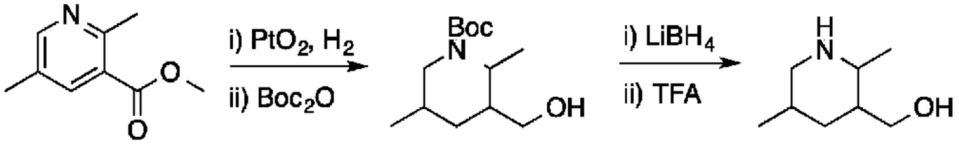
A102

[00816] Бензил-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,40 ммоля) растворяли в DCE (2 мл). Добавляли диметилсульфоксимин (57 мг, 0,61 ммоля), затем $NaBH(OAc)_3$ (341 мг, 1,62 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в

течение 30 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Смесь перемешивали до прекращения выделения газа. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом, фильтровали через гидрофобную фритту и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-100% EtOAc-PE, затем 0-20% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-[[[диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (55 мг, 42%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,15 (d, J =2,8 Hz, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,97 (d, J=8,4 Hz, 9H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,89 (dd, J=13,3, 4,3 Hz, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,50 (s, 1H), 1,31-1,18 (m, 1H); MS m/z: 325 $(M+H)^+$.

[00817] Бензил-3-[[[диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (55 мг, 0,17 ммоля) растворяли в EtOAc (1,2 мл) и MeOH (310 мкл) и помещали в атмосферу H_2. Добавляли $Pd(OH)_2$ (12 мг 20% мас./мас., 0,02 ммоля) и черную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли $Pd(OH)_2$ (12 мг 20% мас./мас., 0,02 ммоля). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали диметил((пиперидин-3-илметил)имино)-λ6-сульфанон A102, (28 мг, 87%) в виде бесцветного смолообразного вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 191 $(M+H)^+$.

[00818] Синтез 97: (2,5-Диметилпиперидин-3-ил)метанол A103.



A103

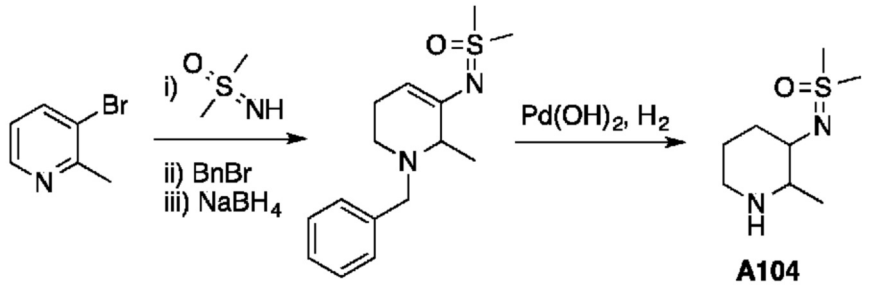
[00819] Смесь метил-2,5-диметилпиридин-3-карбоксилата (2,6 г, 15,74 ммоля) и PtO_2 (713 мг, 3,14 ммоля) в HCl (57 мл 3 М раствора в MeOH, 171,1 ммоля) перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (27 мл) и последовательно добавляли триэтиламин (6,6 мл, 47,3 ммоля), DMAP (96 мг, 0,79 ммоля) и ди-трет-бутилдикарбонат (17,4 мл 1 М раствора в THF, 17,4 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и промывали раствором NH_4Cl, водой, рассолом, затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бесцветного масла, содержащего смесь диастереоизомеров (1,4 г, 33%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 4,80-4,62 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,71 (d, 3H), 2,71 (dq, 1H), 2,46 (dt, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,48 (q, 10H), 1,10-0,92 (m, 7H).

[00820] O1-трет-Бутил-O3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат (1,4 г, 5,16 ммоля) растворяли в THF (42 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли борогидрид лития (10,3 мл 2 М раствора в THF, 20,6 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до

температуры окружающей среды. Через 30 мин реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем реакцию останавливали водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические вещества сушили и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (1,25 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 4,42-4,27 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,33 (dt, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,95-0,87 (m, 3H), 0,86-0,76 (m, 4H).

[00821] трет-Бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (1,25 г, 5,14 ммоля) растворяли в DCM (62,5 мл) и перемешивали при 0°C. Добавляли TFA (6,0 мл, 77,1 ммоля) и реакционной смеси давали медленно нагреться до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и пропускали через ионообменный картридж, продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали (2,5-диметилпиперидин-3-ил)метанол A103 в виде бесцветного масла (510 мг, 69%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3,76 (d, 1H), 3,38 (d, 2H), 2,72 (ddd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 1,99 (dtdd, 1H), 1,61 (dddd, 2H), 1,10 (d, 3H), 1,02 -0,95 (m, 1H), 0,92 (d, 3H).

[00822] Синтез 98: Диметил((2-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A104.



A104

[00823] 3-Бром-2-метилпиридин (5,17 г, 30,1 ммоля), иминодиметил-λ6-сульфан (2,94 г, 31,6 ммоля), Xantphos (1,74 г, 3,0 ммоля) и карбонат цезия (14,7 г, 45,0 ммоля) растворяли в 1,4-диоксане (52 мл). Реакционную смесь дегазировали (циклы вакуум/N_2) и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (1,38 г, 1,50 ммоля). Реакционную колбу продували в атмосфере N_2 и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч, затем ей давали охладиться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде оранжевого масла (5,46 г, 97%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (dd, 1H), 7,32 (ddd 1H), 7,03 (ddd, 1H), 3,24 (s, 6H), 2,35 (s, 3H); MS m/z: 185 $(M+H)^+$.

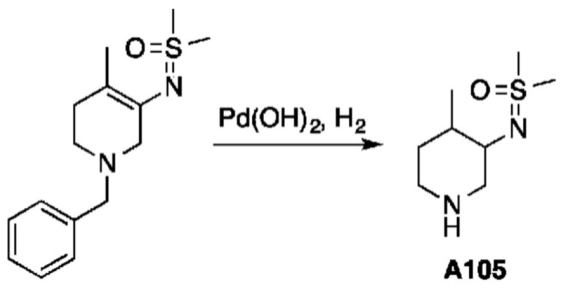
[00824] К раствору диметил((2-метилпиридин-3-ил)имино)-λ6-сульфанона (5,38 г, 28,6 ммоля) в MeCN (53 мл) добавляли BnBr (3,44 мл, 28,9 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и полученный осадок собирали фильтрованием, промывали холодным MeCN. Продукт получали в виде почти белого твердого вещества (8,56 г, 84%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (dd, J=6,1, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=8,5,

1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,37 (d, J=61,8 Hz, 6H), 2,57 (s, 3H).

[00825] $NaBH_4$ (1,28 г, 33,8 ммоля) порциями добавляли к раствору 1-бензил-3-((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)-2-метилпиридин-1-ийбромида (4,0 г, 11,3 ммоля) в MeOH (25 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Через 30 мин добавляли $NaBH_4$ (1,28 г, 33,8 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Смесь подвергали распределению между DCM и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (2,61 г, 83%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39-7,15 (m, 5H), 3,77-3,51 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 6H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,42 (ddd, J=12,3, 5,6, 3,4 Hz, 2H), 2,27-2,05 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3H); MS m/z: 279 $(H+H)^+$.

[00826] $Pd(OH)_2$, (1,36 г, 20% мас./мас., Degussa, 9,68 ммоля) переносили в заполненный азотом сосуд и сосуд откачивали и повторно заполняли азотом. Затем добавляли раствор ((1-бензил-2-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанона (2,45 г, 8,80 ммоля) в MeOH (120 мл) и полученный раствор дегазировали с помощью циклов вакуум/азот (×3). Атмосферу заменяли с помощью циклов вакуум/водород и реакционную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 4 дней при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток повторно помещали в условия проведения реакции и встряхивали при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2 в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали диметил((2-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A104 в виде масла, которое затвердевало в белое твердое вещество при выдерживании (1,46 г, 83%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,34-3,22 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 6H), 2,88 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,41 (td, J=12,0, 2,8 Hz, 1H), 2,23 (dq, J=8,8, 6,2 Hz, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 2H), 1,40 (qt, J=12,7, 3,9 Hz, 1H), 1,31-1,14 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3H), наблюдали смесь ротамеров состава примерно 1:1, поэтому удвоение всех алифатических пиков; MS m/z: 191 $(M+H)^+$.

[00827] Синтез 99: Диметил((4-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A105.



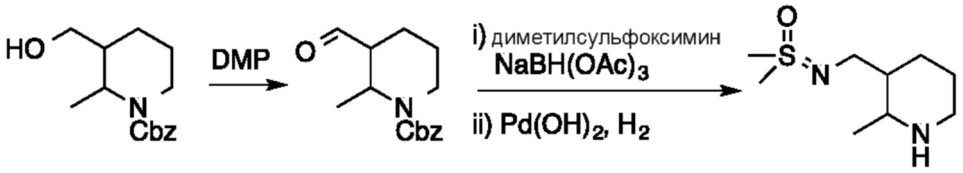
A105

[00828] По такой же методике, как использованная выше для A104, ((1-бензил-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон получали с использованием 3-бром-4-метилпиридина вместо 3-бром-2-метилпиридина.

[00829] ((1-Бензил-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон (860 мг, 3,03 ммоля), $Pd(OH)_2$ (425 мг, 3,03 ммоля), AcOH (258 мкл, 4,54 ммоля) в MeOH встряхивали в гидрогенизаторе Парра при температуре окружающей среды при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали и остаток, содержащий

[00830] диметил((4-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A105 сразу использовали в следующей реакции без очистки; MS m/z: 191 $(M+H)^+$.

[00831] Синтез 100: Диметил(((2-метилпиперидин-3-ил)метил)имино)-λ6-сульфанон A106.



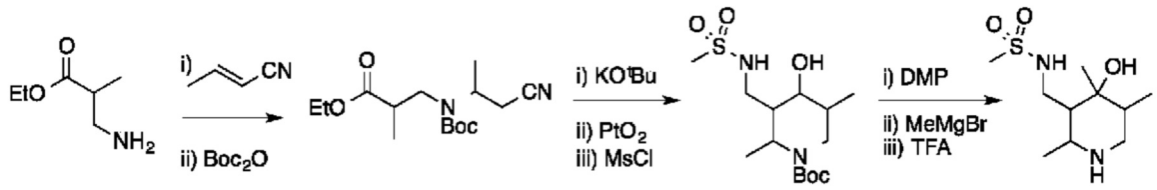
A106

[00832] Бензил-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,90 ммоля) растворяли в DCM (19 мл), затем добавляли перйодинан Десса-Мартина (967 мг, 2,28 ммоля). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 50 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 20 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали через гидрофобную фритту и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-40% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-формил-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (360 мг, 47%); MS m/z: 262 $(M+H)^+$.

[00833] Бензил-3-формил-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (360 мг, 1,38 ммоля) растворяли в DCE (14 мл), затем добавляли диметилсульфоксимин (193 мг, 2,07 ммоля), затем $NaBH(OAc)_3$ (1,13 г, 5,51 ммоля). Через 80 мин реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали до прекращения выделения газа. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом, фильтровали через гидрофобную фритту и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-3-(((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)метил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (260 мг, 56%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 261 $(M-SOMe_2)^+$.

[00834] Бензил-3-(((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)метил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (260 мг, 0,768 ммоля) растворяли в EtOAc (6 мл) и MeOH (1,5 мл) и помещали в атмосферу H_2. Добавляли $Pd(OH)_2$ (54 мг 20% мас./мас., 0,08 ммоля) и черную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали в вакууме и получали диметил-[(2-метил-3-пиперидил)метилимино]-оксо-λ6-сульфан A106 (145 мг, 92%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z: 205 $(M+H)^+$.

[00835] Синтез 101: N-((4-Гидрокси-2,4,5-триметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид, A107.



[00836] Смесь этил-3-амино-2-метилпропаноата (6,0 г, 45,7 ммоля) и (E)-бут-2-еннитрила (4,0 мл, 49,1 ммоля) в этаноле (60 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении и получали бесцветное масло. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5-100% [EtOAc+ 1% Et_3N]-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде масла (2,5 г, 28%); MS m/z: 199 $(M+H)^+$.

[00837] Этил-3-[(2-циано-1-метилэтил)амино]-2-метилпропаноат (1,46 г, 7,36 ммоля) и K_2CO_3 (3,6 мл 4 М водного раствора, 14,5 ммоля) объединяли в 1,4-диоксане (3,4 мл) и воде (6,7 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,67 г, 12,2 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-65% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали этил-3-[трет-бутоксикарбонил-(2-циано-1-метилэтил)амино]-2-метилпропаноат (2,3 г, количественный выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,17 (qtd, 2H), 3,87 (dt, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,71-2,51 (m, 1H), 1,49 (d, 9H), 1,37 (dd, 3H), 1,28 (td, 3H), 1,22-1,12 (m, 3H).

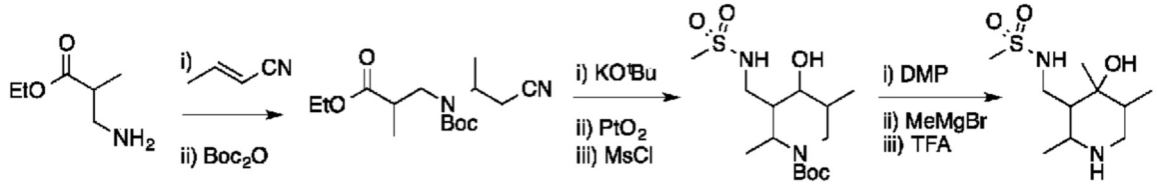
[00838] Трет-бутоксид калия (958 мг, 8,54 ммоля) в толуоле (50 мл) нагревали при 75°C, затем добавляли этил-3-[трет-бутоксикарбонил-(2-циано-1-метилэтил)амино]-2-метилпропаноат (2,39 г, 8,00 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником. Через 2 ч добавляли трет-бутоксид калия (200 мг, 1,78 ммоля). Через 4 ч реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и водой и слои разделяли. Водную фазу подкисляли до pH 4 и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали и получали трет-бутил-3-циано-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,14 г, 56%) в виде оранжевого масла, которое сразу использовали в следующей реакции; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 5,11 (d, J=30,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J=5,8 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,70 (qdd, J=7,1, 3,9, 3,0 Hz, 1H), 1,53 (d, J=1,4 Hz, 9H), 1,34-1,28 (m, 3H), 1,25 (s, 3H).

[00839] трет-Бутил-3-циано-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,14 г, 4,52 ммоля) в EtOH (23 мл) и $CHCl_3$ (500 мкл) продували (×3 цикла N_2/вакуум), затем добавляли PtO_2 (180 мг, 0,79 ммоля). N_2 заменяли на H_2 (×3 продувки вакуум/H_2) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Добавляли PtO_2 (56 мг, 0,25 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и получали трет-бутил-3-(аминометил)-4-гидрокси-2,5-

диметилпиперидин-1-карбоксилат (1,18 г, 100%), который сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 259 $(M+H)^+$.

[00840] трет-Бутил-3-(аминометил)-4-гидрокси-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (1,18 г, 4,57 ммоля) в DCM (20 мл) охлаждали до 0°C, затем обрабатывали с помощью Et_3N (1,9 мл, 13,7 ммоля), затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (354 мкл, 4,57 ммоля). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и DCM. Слои разделяли и органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток частично очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали смесь O- и N-мезилированных продуктов (575 мг) в виде оранжевого масла. Это вещество растворяли в DCM (5 мл) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (750 мг, 1,77 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Полученный раствор разбавляли с помощью DCM, насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Органическую фазу концентрировали в вакууме и остаток переносили в THF (10 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли MeMgBr (3 мл 3 М раствора в эфире, 9 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, затем сушили (Na_2SO_4) фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в DCM (2 мл), добавляли TFA (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали в вакууме и получали коричневое масло, содержащее N-((4-гидрокси-2,4,5-триметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A107 (400 мг), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 251 $(M+H)^+$.

[00841] Синтез 102: Диэтил((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A108.



A107

[00842] 3-Бром-5-метилпиридин (676 мг, 3,93 ммоля), диэтил(имино)-λ6-сульфанон (500 мг, 4,13 ммоля), Xantphos (227 мг, 0,39 ммоля) и карбонат цезия (1,92 г, 5,89 ммоля) растворяли в 1,4-диоксане (7 мл). Реакционную смесь дегазировали (циклы вакуум/азот) и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (180 мг, 0,20 ммоля). Реакционную колбу продували в атмосфере N_2 и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 40 г, 0-10% MeOH-DCM при элюировании в

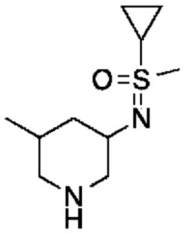
градиентном режиме) и получали продукт в виде желтого твердого вещества (741 мг, 89%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J=2,7, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 3,37-3,26 (m, 4H), 2,21 (d, J=0,7 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,4 Hz, 6H); MS m/z: 213 $(M+H)^+$.

[00843] К раствору диэтил-[(5-метил-3-пиридил)имино]-оксо-λ6-сульфана (741 мг, 3,49 ммоля) в MeCN (11 мл) добавляли BnBr (420 мкл, 3,53 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали с помощью MeCN. Фильтрат концентрировали и остаток растирали с MeCN. Его объединяли с первой порцией и получали (1-бензил-5-метил-3-пиридил)иминодиэтилоксо-λ6-сульфан бромид в виде белого твердого вещества (855 мг, 64%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64-8,38 (m, 2H), 7,88 (ddd, 1H), 7,66-7,23 (m, 5H), 5,67 (s, 2H), 3,53 (q, 4H), 2,40 (d, 3H), 1,28 (t, 6H).

[00844] К раствору (1-бензил-5-метил-3-пиридил)иминодиэтилоксо-λ6-сульфанбромида (855 мг, 2,23 ммоля) в MeOH (11 мл) добавляли $NaBH_4$ (169 мг, 4,46 ммоля) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем $NaBH_4$ (84 мг, 2,23 ммоля) добавляли. Два дополнительных добавления $NaBH_4$ (84 мг, 2,23 ммоля) проводили через 60 и 90 мин. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и водой. Органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде желтого масла (585 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 307 $(M+H)^+$.

[00845] $Pd(OH)_2$ (206 мг, 1,47 ммоля) добавляли к раствору ((1-бензил-5-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имино)диэтил-λ6-сульфанона (585 мг, 1,34 ммоля) и AcOH (150 мкл, 2,64 ммоля) в MeOH (15 мл). Смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток, содержащий диэтил((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A108, сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 219 $(M+H)^+$.

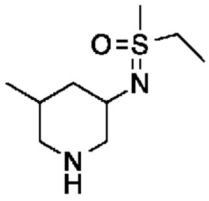
[00846] Синтез 103: Циклопропил(метил)((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон, A109.



A109

[00847] По методике, использованной выше для A108, циклопропил(метил)((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон, A109, [MS m/z: 217 $(M+H)^+$] получали с использованием циклопропил(имино)(метил)-λ6-сульфанона вместо диэтил(имино)-λ6-сульфанона.

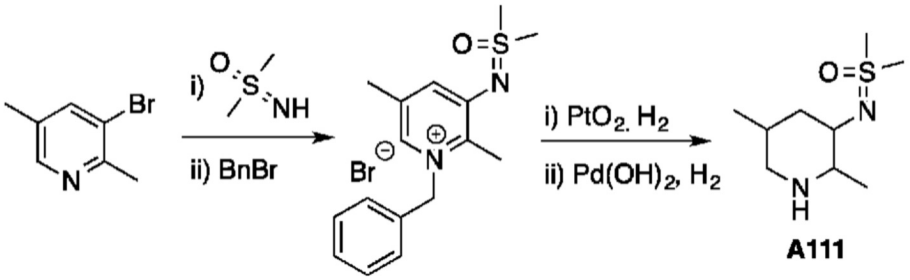
[00848] Синтез 104: Этил(метил)((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A110.



A110

[00849] Аналогичным образом, этил(метил)((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A110 получали с использованием этил(имино)(метил)-λ6-сульфанона вместо диэтил(имино)-λ6-сульфанона; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,88-2,79 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,27-1,12 (m, 5H), 0,98-0,88 (m, 4H), 0,76 (d, J=6,6 Hz, 3H).

[00850] Синтез 105: ((2,5-Диметилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон A111.



A111

[00851] Xantphos (622 мг, 1,08 ммоля), карбонат цезия (5,25 г, 16,1 ммоля) и $Pd_2(dba)_3$ (492 мг, 0,54 ммоля) объединяли в атмосфере N_2. Смесь растворяли в 1,4-диоксане (22 мл), затем добавляли 3-бром-2,5-диметилпиридин (2,0 г, 10,8 ммоля) и иминодиметил-λ6-сульфанон (1,05 г, 11,3 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 4 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% MeOH-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (1,85 г, 87%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,99 (dd, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (q, 3H); MS m/z: 199 $(M+H)^+$.

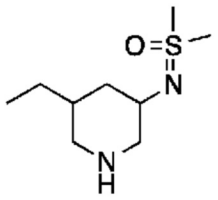
[00852] К раствору (2,5-диметил-3-пиридил)иминодиметил-λ6-сульфана (680 мг, 3,43 ммоля) в MeCN (17 мл) добавляли BnBr (420 мкл, 3,46 ммоля). Полученную белую суспензию нагревали при 85°C. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с TBME (20 мл) и MeCN. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в течение ночи в вакууме и получали 1-бензил-3-((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)-2,5-диметилпиридин-1-ийбромид в виде белого твердого вещества (1,1 г, 87%); MS m/z: 289 (M^+).

[00853] Оксид платины (25 мг, 0,11 ммоля) добавляли в колбу в атмосфере азота, затем добавляли 1-бензил-3-((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)-2,5-диметилпиридин-1-ийбромид (200 мг, 0,54 ммоля), метанол (2,7 мл) и триэтиламин (151 мкл, 1,08 ммоля). Колбу продували воздухом (откачка/повторное заполнение с помощью N_2×3), затем помещали в атмосферу H_2 и перемешивали при температуре окружающей среды. Через 90 мин добавляли оксид платины (25 мг, 0,11 ммоля) и перемешивание

продолжали в течение 90 мин. Добавляли оксид платины (25 мг, 0,11 ммоля) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Добавляли $Pd(OH)_2$ (8 мг, 0,05 ммоля) и перемешивание продолжали в течение 16 ч.

[00854] Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток, который содержал ((2,5-диметилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон, A111 (190 мг, 17%) сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 201 $(M+H)^+$.

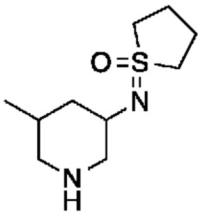
[00855] Синтез 106: ((5-Этилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон A112.



A112

[00856] По методике, использованной выше для A111, ((5-этилпиперидин-3-ил)имино) диметил-λ6-сульфанон A112 [MS m/z: 205 $(M+H)^+$] получали с использованием 3-бром-5-этилпиридина вместо 3-бром-2,5-диметилпиридина.

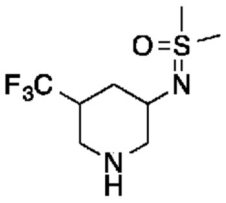
[00857] Синтез 107: 1-((5-Метилпиперидин-3-ил)имино)тетрагидро-1H-$1^{\lambda6}$-тиофен-1-оксид A113.



A113

[00858] По такой же методике, как использованная для A108, 1-((5-метилпиперидин-3-ил)имино)тетрагидро-1H-$1^{\lambda6}$-тиофен-1-оксид A113 [MS m/z: 217 $(M+H)^+$] получали с использованием 1-иминотетрагидро-1H-$1^{\lambda6}$-тиофен-1-оксида вместо диэтил(имино)-λ6-сульфанона.

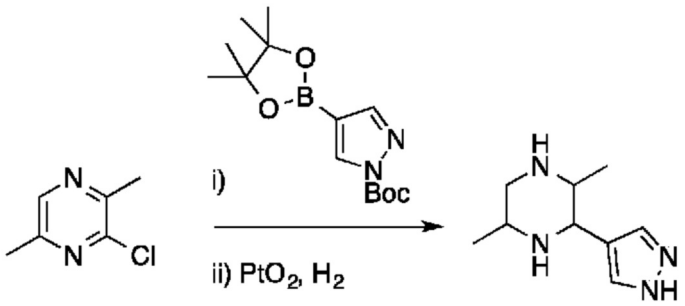
[00859] Синтез 108: Диметил((5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A114.



A114

[00860] По такой же методике, как использованная для A111, диметил((5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A114 получали с использованием 3-бром-5-(трифторметил)пиридина вместо 3-бром-2,5-диметилпиридина. Неочищенную реакционную смесь после реакции гидрирования сразу использовали в следующей реакции.

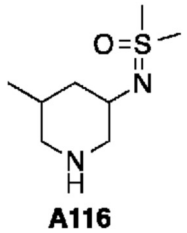
[00861] Синтез 109: 2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин A115.



[00862] В 3-горлую колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, помещали 3-хлор-2,5-диметилпиразин (5 мл, 40 ммоля), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (10 г, 34 ммоля) и добавляли 1,4-диоксан (100 мл). $Pd(PPh_3)_4$ (2 г, 2 ммоля) и Na_2CO_3 (60 мл 2 М, 100 ммоля) и раствор откачивали и повторно заполняли с помощью N_2 (×2). Раствор нагревали при 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% [EtOAc+2% 2 М метанольный раствор аммиака]-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил) пиразин в виде белого твердого вещества (4,5 г, 64%); MS m/z: 175 $(M+H)^+$.

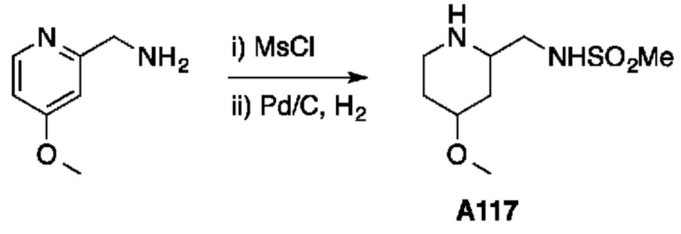
[00863] Смесь 2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (4,5 г, 26 ммоля), PtO_2 (1 г, 4 ммоля) и HCl (60 мл 3 М раствора в MeOH, 200 ммоля) встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 24 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали продукт 2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин A115 в виде почти белого твердого вещества (4,0 г, 61%), которое использовали в следующей реакции при допущении о выделении дигидрохлорида; MS m/z: 181 $(M+H)^+$.

[00864] Синтез 110: Диметил((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A116.



[00865] По такой же методике, как использованная для A104, диметил((5-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A116 [MS m/z: 191 $(M+H)^+$] получали с использованием 3-бром-5-метилпиридина вместо 3-бром-2-метилпиридина.

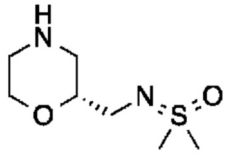
[00866] Синтез 111: N-((4-Метоксипиперидин-2-ил)метил)метансульфонамид A117.



[00867] Метансульфонилхлорид (1,4 мл, 18,09 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору (4-метокси-3-пиридил)метанамина (2 г, 14,5 ммоля) и Et_3N (3,0 мл, 21,5 ммоля) в THF (50 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с DCM и осадок выделяли фильтрованием и получали N-[(4-метокси-3-пиридил)метил]метансульфонамид в виде бежевого твердого вещества (1,82 г, 58%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,14 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

[00868] Смесь N-[(4-метокси-3-пиридил)метил]метансульфонамида (50 мг, 0,23 ммоля), 10% Pd на C, влажного, Degussa (100 мг 10% мас./мас., 0,09 ммоля) в уксусной кислоте (2 мл)/метанол (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч в атмосфере H_2. Реакционную смесь фильтровали через картридж с целитом, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали бесцветное масло, содержащее N-((4-метоксипиперидин-2-ил)метил) метансульфонамид A117, который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

[00869] Синтез 112: (R)-Диметил((морфолин-2-илметил)имино)-λ6-сульфанон A118.



A118

[00870] По методике получения A5, (R)-диметил((морфолин-2-илметил)имино)-λ6-сульфанон A118 [MS m/z: 193 $(M+H)^+$] получали с использованием трет-бутил-(R)-2-формилморфолин-4-карбоксилаат вместо трет-бутил-(S)-2-формилморфолин-4-карбоксилата.

[00871] Синтез 113: N-((4-Фтор-5-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил) метансульфонамид A119.

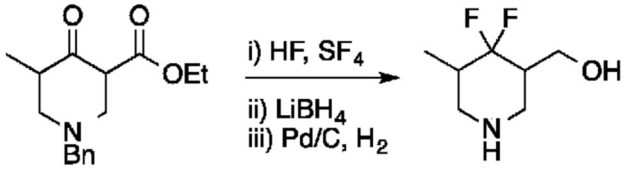


A119

[00872] Смесь бензил-5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4-фтор-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (600 мг, 1,47 ммоля) (образованного в качестве побочного продукта при реакции фторирования, описанной при получении A46) и гидразингидрата (290 мкл, 2,9 ммоля) в этаноле (15 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, промывали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток переносили в DCM (10 мл). Добавляли Et_3N (300 мкл, 2,2 ммоля) и метансульфонилхлорид (140 мкл, 1,8 ммоля) и

смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. К этому раствору добавляли Et_3SiH (300 мкл, 1,9 ммоля) и Et_3N (300 мкл, 2,2 ммоля), затем $Pd(OAc)_2$ (30 мг, 0,13 ммоля). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин, затем разбавляли метанолом. Раствор загружали в ионообменный картридж, промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали желтое смолообразное вещество, содержащее N-((4-Фтор-5-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)метансульфонамид A119, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 223 $(M+H)^+$.

[00873] Синтез 114: (4,4-Дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метанол A120.



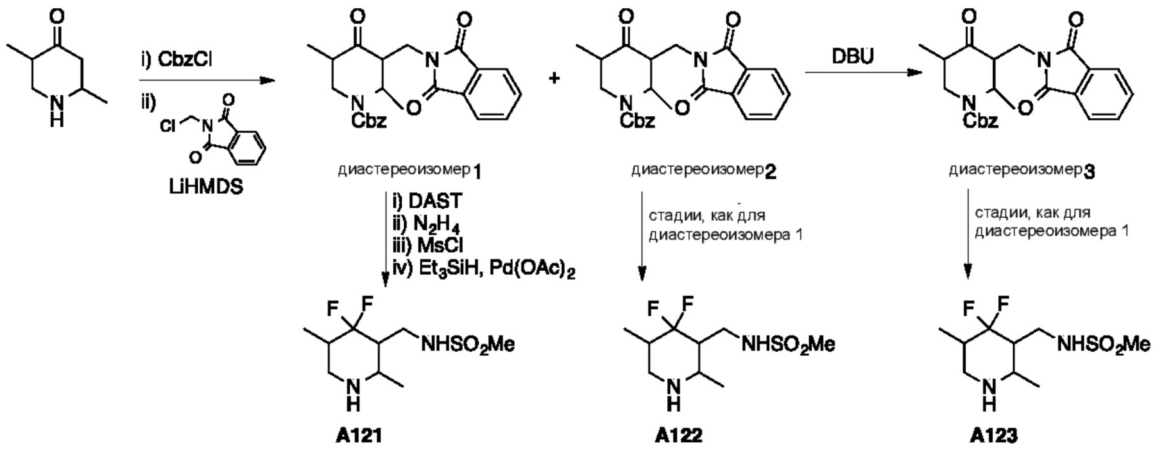
A120

[00874] Этил-1-бензил-5-метил-4-оксопиперидин-3-карбоксилат (10,0 г, 1 экв.) помещали в автоклав из нержавеющей стали объемом 250 мл. Сосуд охлаждали до -60°C и безводный HF (7 экв.) вносили при пониженном давлении. Сосуд охлаждали до -90°C жидким N_2 и добавляли SF_4 (3 экв.). Наблюдали экзотерму от -90°C до -48°C. Сосуд охлаждали ниже -70°C, затем ему давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 21 ч (давление 4 бар). Давление из сосуда сбрасывали через содержащий KOH газоочиститель. Добавляли DCM (10 объемов) и реакционную смесь выливали на лед (5 мас.об.). Смесь подщелачивали до pH 8 раствором $KHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 20 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×20 объемов). Объединенные органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток содержал смесь двух диастереоизомеров и его очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-1% EtOAc-PE для элюирования одного изомера, затем 1-100% EtOAc-PE для элюирования второго). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Первый элюирующийся изомер получали в виде твердого вещества (3,0 г) и второй элюирующийся изомер в виде желтого масла (5,8 г) (полный выход 81%); MS m/z: 298 $(M+H)^+$. Основной изомер использовали на следующей стадии.

[00875] К раствору этил-1-бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-карбоксилата (175 мг, 0,59 ммоля) в THF (1,8 мл) добавляли $LiBH_4$ (618 мкл 2 М, 1,24 ммоля) при температуре окружающей среды. MeOH (50 мкл, 1,2 ммоля) добавляли к прозрачному желтому раствору и реакционную смесь нагревали при 50°C. Через 45 мин реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем дополнительно охлаждали в бане со льдом. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь перемешивали до прекращения выделения газа. Смесь разбавляли водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали рассолом (1×), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH (1,5 мл) и Pd/C (7 мг 10% мас./мас., 0,06 ммоля) добавляли. Смесь дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2) и заполняли с помощью H_2 (×3

цикла вакуум - H_2). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток, содержащий (4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метанол A120 (100 мг), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 166 $(M+H)^+$.

[00876] Синтез 115: Диастереоизомеры N-((4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил) метил)метансульфонамида A121, A122 и A123.



[00877] Cbz-Cl (10 мл, 70 ммоля) добавляли к 2,5-диметилпиперидин-4-ону (10 г, 78,6 ммоля) и K_2CO_3 (25 г, 180,9 ммоля) в EtOAc (200 мл) и воде (100 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали при температуре окружающей среды. Через 18 ч органическую фазу выделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества промывали водой и рассолом, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бесцветного масла (6,5 г, 32%); MS m/z: 262 $(M+H)^+$.

[00878] LiHMDS (16 мл 1 M, 16 ммоля) по каплям добавляли к раствору бензил-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,8 г, 14,5 ммоля) в THF (70 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере N_2. Через 90 мин по каплям добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (3,4 г, 17,4 ммоля) в THF (2 мл). Через 1 ч реакционной смеси давали нагреться до 0°C, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (~10 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Два диастереоизомера выделяли в виде бесцветных масел: диастереоизомер 1 (700 мг) и диастереоизомер 2 (2. 0 г).

[00879] Диастереоизомер 1 (600 мг, 1,43 ммоля) и DAST (5 мл, 38 ммоля) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней, затем при перемешивании по каплям выливали в смесь DCM/лед/вода/$NaHCO_3$. Эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-50% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (450 мг), которое сразу использовали в следующей

реакции; MS m/z: 443 $(M+H)^+$.

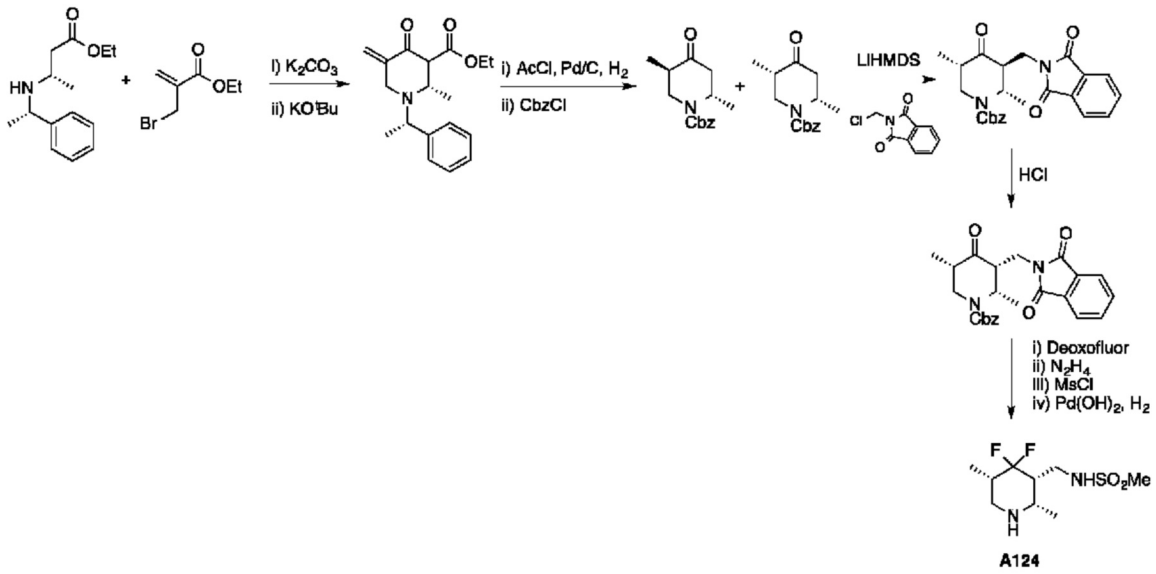
[00880] Смесь бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,02 ммоля) и гидразингидрата (150 мкл, 3,06 ммоля) в этаноле (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем ей давали охладиться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью MeOH и фильтрат выливали в предварительно увлажненный ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали бесцветное масло. Остаток растворяли в DCM (3 мл). Добавляли Et_3N (200 мкл, 1,44 ммоля) и метансульфонилхлорид (70 мкл, 0,9 ммоля) в атмосфере N_2 и раствор перемешивали при температуре окружающей среды. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органический слой выделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали бесцветное масло (180 мг), которое сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 391 $(M+H)^+$.

[00881] Смесь бензил-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,46 ммоля), Et_3SiH (150 мкл, 0,939 ммоля), Et_3N (180 мкл, 1,3 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (50 мг, 0,2 ммоля) в DCM (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем разбавляли метанолом (~ 5 мл). Смесь выливали в предварительно увлажненный ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали коричневое масло, содержащее A121 (120 мг), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 257 $(M+H)^+$.

[00882] A122 [MS m/z: 257 $(M+H)^+$] получали аналогичным образом с использованием диастереоизомера 2 в качестве исходного вещества и сразу использовали в следующей реакции.

[00883] Диастереоизомер 3 получали путем перемешивания диастереоизомера 2 (600 мг, 1,43 ммоля) в THF (7 мл) с DBU (150 мкл, 1,00 ммоля) в THF (7 мл) при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали 2 М водным раствором HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органические вещества сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Диастереоизомер 3 получали в виде белого вспененного вещества (600 мг), которое обрабатывали, как выше и получали A123 [MS m/z: 257 $(M+H)^+$], который сразу использовали в следующей реакции.

[00884] Синтез 116: N-(((2S,3R,5S)-4,4-Дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид A124.



[00885] Этил-(S)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)бутаноат (40 г, 170 ммоля) растворяли в MeCN (400 мл). Этил-2-(бромметил)акрилат растворяли в MeCN (100 мл) и добавляли к раствору амина. Добавляли K_2CO_3 (47 г, 340 ммоля) и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью MeCN. Фильтрат выпаривали в вакууме и получали маслообразное твердое вещество. Остаток переносили в DCM (~400 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование с помощью DCM). Фракции, содержащие продукт объединяли и концентрировали в вакууме и получали этил-(3S)-3-[2-этоксикарбонилаллил-[(1S)-1-фенилэтил]амино]бутаноат в виде бесцветного масла (38,8 г, 65%); MS m/z: 348 $(M+H)^+$.

[00886] Этил-(3S)-3-[2-этоксикарбонилаллил-[(1S)-1-фенилэтил]амино]бутаноат (33,4 г, 96,0 ммоля) растворяли в безводном THF (500 мл) в высушенной пламенем трехгорлой круглодонной колбе объемом 1000 мл, снабженной термопарой, в атмосфере N_2. Колбу охлаждали до 0°C в бане со льдом. Шприцем добавляли KO^{t}Bu (210 мл 1 М раствора, 210 ммоля). Через 30 мин реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали с помощью Et_2O. Экстракт сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и пропускали через слой силикагеля при элюировании с помощью DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали продукт в виде светло-желтого масла (27,9 г, 96%); MS m/z: 302 $(M+H)^+$.

[00887] Ацетилхлорид (200 мл, 2,8 моля) растворяли в EtOH (2,6 л). Раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли к этил-(2S)-2-метил-5-метилен-4-оксо-1-[(1S)-1-фенилэтил]пиперидин-3-карбоксилату (223 г, 740 ммоля). Добавляли Pd/C (50 г 10% мас./мас., 47 ммоля). Атмосферу откачивали в вакууме и заменяли на водород из баллона. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 9 дней, затем фильтровали через слой целита, промывали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (1 л). К этому раствору добавляли NaOH (1 л 1 М водного раствора). Смесь охлаждали в бане со льдом и по каплям добавляли CbzCl (110 мл, 771 ммоля). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли MTBE и слои разделяли. Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Это вещество объединяли с продуктом отдельной реакции с использованием этил-(2S)-2-

метил-5-метилен-4-оксо-1-[(1S)-1-фенилэтил]пиперидин-3-карбоксилата (303 г, 1,0 моля). Объединенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-40% DCM-гептан при элюировании в градиентном режиме). Выделяли два изомера (суммарный выход 32%): основной анти-изомер бензил-(2S,5R)-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (105 г); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,27 (m, 5H), 5,11 (q, 2H), 4,36 (pd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H), 1,16 (d, 3H), 1,00 (d, 3H); и второстепенный син-изомер бензил-(2S,5S)-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (43 г); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46-7,27 (m, 5H), 5,21-5,05 (m, 2H), 4,72 (q, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,13 (dd, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

[00888] Раствор бензил-(2S,5S)-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (46,3 г, 177,2 ммоля) в THF (280 мл) охлаждали до -78°C, затем LiHMDS (1 M в THF) (212 мл 1 M, 212 ммоля) добавляли с такой скоростью, чтобы температура оставалась равной ниже -65°C. После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение еще 10 мин, затем раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (41,6 г, 213 ммоля) в THF (230 мл) добавляли с такой скоростью, чтобы температура оставалась равной ниже -65°C. После завершения добавления охлаждающую баню твердый диоксид углерода/ацетон удаляли и реакционную колбу помещали в баню лед/вода. Реакционной смеси давали нагреться до 0°C в течение 30 мин. Смесь повторно охлаждали до -78°C, затем реакцию осторожно останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (93 мл) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура оставалась равной ниже -65°C. После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Добавляли EtOAc (500 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали водой (×2), рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли IPA (500 мл) и полученный раствор выдерживали в течение выходных дней. Полученное закристаллизовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали минимальным количеством IPA и сушили в вакууме и получали бензил-(2S,3S,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (31 г, 42%) в виде бесцветного твердого вещества; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95-7,78 (m, 5H), 7,49-7,24 (m, 6H), 5,25-5,07 (m, 2H), 4,73-4,53 (m, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70-2,57 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,88 (d, 3H); MS m/z: 421 $(M+H)^+$.

[00889] Бензил-(2S,3S,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (77,1 г, 183,4 ммоля) суспендировали в хлориде водорода (325 мл 4 M раствора в 1,4-диоксане, 1,30 моля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 5,5 ч полученный желтый раствор разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу промывали рассолом (200 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали желтое масло (102,5 г). Добавляли IPA (500 мл) и смесь перемешивали в течение 72 ч. Полученный белый осадок собирали фильтрованием, промывали с помощью IPA. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×3). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-60% EtOAc-гептан при элюировании в градиентном режиме) и получали бензил-(2S,3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтого клейкого смолообразного вещества (37,6 г, 49%);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92-7,83 (m, 4H), 7,48-7,08 (m, 5H), 5,22-4,94 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (br s, 1H), 1,07 (m, 3H), 0,90 (m, 3H); MS m/z: 421 $(M+H)^+$.

[00890] Белое твердое вещество, бензил-(2S,3S,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) метил]-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (33,4 г, 43%) суспендировали в хлориде водорода (160 мл 4 М раствора в 1,4-диоксане, 640 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 5,5 ч реакционную смесь разбавляли с помощью MTBE (220 мл) и водой (85 мл). Органическую фазу промывали рассолом (85 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в IPA (220 мл) в течение ночи. Полученную смесь обрабатывали, как выше и дополнительно получали бензил-(2S,3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (14,7 г, 44%).

[00891] К раствору бензил-(2S,3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-2,5-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (51,2 г, 122 ммоля) и Deoxofluor® (485 мл 50% мас./об. раствора в толуоле, 1,1 моля) добавляли $BF_3.OEt_2$ (7,4 мл, 60,0 ммоля). Смесь нагревали при 60°C (внутренняя температура) в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды и реакцию осторожно останавливали путем медленного добавления при перемешивании к насыщенному водному раствору $NaHCO_3$ (30 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (2×20 мл), рассолом (20 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-20% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме и остаток дополнительно очищали с помощью SFC (15% MeOH @ 5 мл/мин на CHIRALPAK IC, 4,6×100 мм, 100 бар, 35C, 220 нм) и получали бензил-(2S,3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат в виде оранжевого смолообразного вещества (12,8 г, 24%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97-7,78 (m, 4H), 7,44-7,14 (m, 5H), 5,21-4,95 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,74-3,53 (m, 1H), 2,96-2,59 (m, 2H), 2,25-1,96 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,03-0,85 (m, 3H); MS m/z: 443 $(M+H)^+$. На этой стадии абсолютные конфигурации подтверждали с использованием 2D NMR.

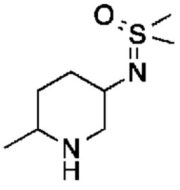
[00892] К раствору бензил-(2S,3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (12,8 г, 28,8 ммоля) в этаноле (190 мл) добавляли гидразингидрат (3,3 мл, 43 ммоля) и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Дополнительно добавляли гидразингидрат (1,2 мл, 16 ммоля) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь разбавляли этанолом (100 мл), охлаждали до температуры окружающей среды и быстро перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали, промывали минимальным количеством этанола и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и минимальным количеством воды, перемешивали и органическую фазу отделяли. Органические вещества промывали водой (2×), рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-(2S,3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-1-

карбоксилат (8,3 г, 92%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,27 (m, 5H), 5,21-5,00 (m, 2H), 4,77-4,57 (m, 1H), 4,02-3,86 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,77 (dt, 1H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,09-0,98 (m, 3H), 0,98-0,85 (m, 4H); MS m/z: 313 $(M+H)^+$.

[00893] Раствор бензил-(2S,3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (8,27 г, 26,5 ммоля) в DCM (100 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли Et_3N (4,1 мл, 29 ммоля), затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (2,2 мл, 28 ммоля) в течение 2 мин. Смесь перемешивали в бане со льдом в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой (3×) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бензил-(2S,3R,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (10,4 г, количественный выход) в виде желтого вспененного вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,27 (m, 5H), 7,23 (dd, 1H), 5,24-5,00 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,06-3,86 (m, 1H), 3,39 (dt, 1H), 3,07-2,92 (m, 4H), 2,92-2,63 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,10 (d, 1H), 1,08 (t, 3H), 0,94 (t, 3H); MS m/z: 391 $(M+H)^+$.

[00894] Смесь бензил-(2S,3R,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (10,6 г, 27,2 ммоля) и $Pd(OH)_2$ (1,9 г 20% мас./мас., 2,7 ммоля) в IPA (100 мл) нагревали при 45°C и перемешивали в течение 3 дней с подачей водорода из баллона. Смесь продували азотом и затем фильтровали через целит, промывали с помощью IPA, затем EtOAc, затем метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. К остатку добавляли $Pd(OH)_2$ (1,9 г 20% мас./мас., 2,7 ммоля), затем IPA (160 мл) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью IPA и EtOAc и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли $Pd(OH)_2$ (1,9 г 20% мас./мас., 2,7 ммоля), затем IPA (160 мл) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью IPA. Фильтрат концентрировали в вакууме, растворяли в метаноле (280 мл) и добавляли SMP-32 (40,72 г 0,8 ммоль/г). Смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 3 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали через целит, промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме и сушили в течение ночи в вакууме и получали N-(((2S,3R,5S)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид A124 (6,06 г, 87%); ^{1}H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 3,66 (dh, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,04-2,89 (m, 4H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,54-2,34 (m, 1H), 2,20-1,97 (m, 1H), 1,20 (dd, 3H), 1,06-0,93 (m, 3H); MS m/z: 257 $(M+H)^+$.

[00895] Синтез 117: Диметил((6-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A125.

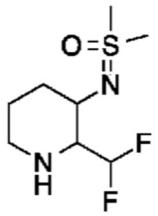


A125

[00896] По такой же методике, как использованная для получения A104, диметил((6-метилпиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон A125 [MS m/z: 191 $(M+H)^+$] получали с использованием 5-бром-2-метилпиридина вместо 3-бром-2-метилпиридина.

Неочищенную реакционную смесь после реакции гидрирования сразу использовали в следующей реакции.

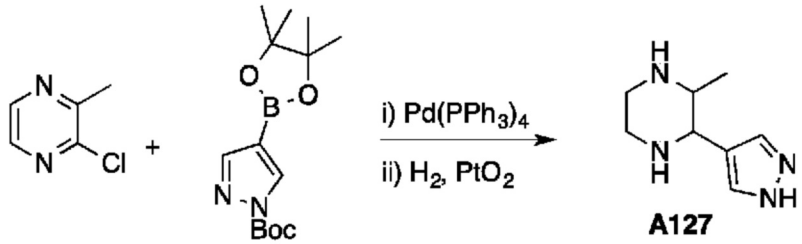
[00897] Синтез 118: ((2-(Дифторметил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон A126.



A126

[00898] По такой же методике, как использованная для получения A111, ((2-(дифторметил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон A126 [MS m/z: 227 $(M+H)^+$] получали с использованием 3-бром-2-(дифторметил)пиридина вместо 3-бром-2,5-диметилпиридина. Неочищенную реакционную смесь после реакции гидрирования сразу использовали в следующей реакции.

[00899] Синтез 119: 2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин A127.

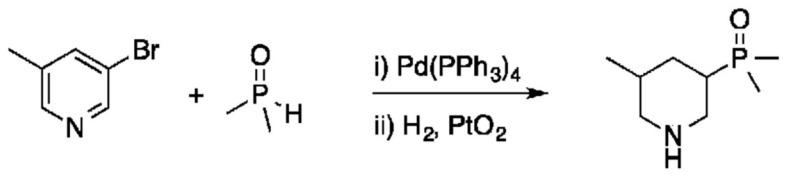


A127

[00900] К суспензии 2-хлор-3-метилпиразина (500 мг, 3,89 ммоля) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (1,26 г, 4,28 ммоля), $Pd(Ph_3)_4$ (225 мг, 0,19 ммоля) и Na_2CO_3 (5,8 мл 2 М водного раствора, 11,7 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 130°C в течение 3 ч, затем охлаждали и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразин (750 мг, 94%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 161 $(M+H)^+$.

[00901] Смесь 2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (585 мг, 3,65 ммоля), PtO_2 (84 мг, 0,37 ммоля) и концентрированной HCl (2 мл, 55 ммоля) в метаноле (60 мл) встряхивали при температуре окружающей среды в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали с помощью MeOH, затем продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин A127 (600 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества; MS m/z: 167 $(M+H)^+$. Это вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[00902] Синтез 120: Диметил(5-метилпиперидин-3-ил)фосфиноксид A128.

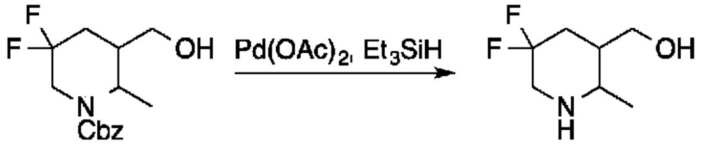


A128

[00903] Метилфосфоноилметан (45 мг, 0,58 ммоля), 3-бром-5-метилпиридин (100 мг, 0,58 ммоля), NEt_3 (324 мкл, 2,32 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (288 мг, 0,25 ммоля) объединяли в MeCN (580 мкл) и раствор дегазировали, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, затем дополнительно добавляли метилфосфоноилметан (45 мг, 0,58 ммоля). Через 1 ч дополнительно добавляли метилфосфоноилметан (45 мг, 0,58 ммоля). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли в MeCN и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 3-диметилфосфорил-5-метилпиридин (98 мг, 100%); ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,84-8,70 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,08 (dt, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), MS m/z: 170 $(M+H)^+$.

[00904] 3-Диметилфосфорил-5-метилпиридин (100 мг, 0,59 ммоля) и PtO_2 (27 мг, 0,12 ммоля) объединяли в метаноле (3,3 мл) и HCl (985 мкл 3M, 2,96 ммоля). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение 2 ч, затем пропускали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 3-диметил(5-метилпиперидин-3-ил)фосфиноксид A128 в виде 1:1 смеси диастереоизомеров (189 мг, 100%); MS m/z: 176 $(M+H)^+$. Это вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

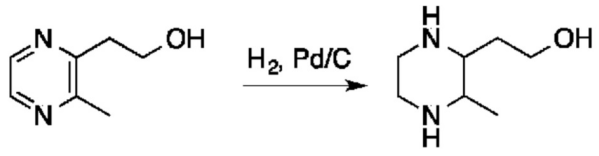
[00905] Синтез 121: (5,5-Дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метанол A129.



A129

[00906] Смесь бензил-5,5-дифтор-3-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (см. A64), (110 мг, 0,37 ммоля), $Pd(OAc)_2$ (35 мг, 0,16 ммоля), Et_3SiH (140 мкл, 0,88 ммоля) и Et_3N (100 мкл, 0,717 ммоля) в DCM (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и раствор выливали в ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали (5,5-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метанол A129 (55 мг, 91%) в виде коричневого масла; MS m/z: 166 $(M+H)^+$. Это вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

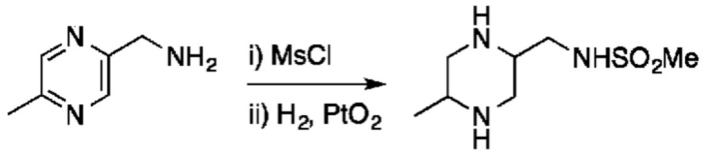
[00907] Синтез 122: 2-(3-Метилпиперазин-2-ил)этан-1-ол A130.



A130

[00908] 2-(3-Метилпиразин-2-ил)этанол (930 мг, 6,73 ммоля) растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли HCl (340 мкл 2 М, 0,68 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2). Добавляли Pd на C, влажный, Degussa (430 мг 10% мас./мас., 0,40 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла), затем атмосферу N_2 заменяли на H_2 (×5 циклов) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Дополнительно добавляли Pd на C, влажный, Degussa (430 мг 10% мас./мас., 0,404 ммоля) добавляли (дегазировали, как выше,). Через 5 ч добавляли Pd на C, влажный, Degussa (430 мг 10% мас./мас., 0,404 ммоля) и HCl (340 мкл 2 М, 0,680 ммоля), смесь дегазировали, как выше и перемешивали в течение еще 16 ч. Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло. Остаток переносили в MeOH (~5 мл) и пропускали через картриджи SPE с бикарбонатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-(3-метилпиперазин-2-ил)этан-1-ол A130 в виде бледно-желтого масла (781 мг, 80%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 145 $(M+H)^+$.

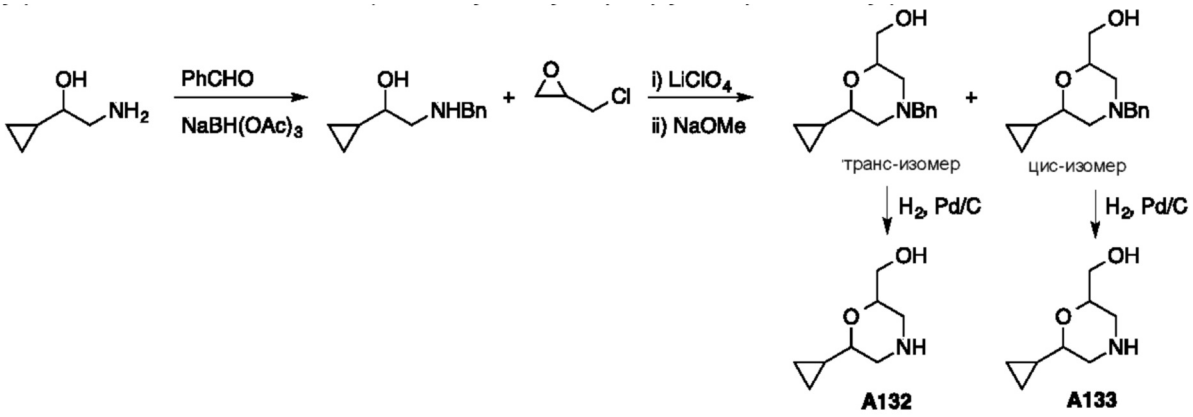
[00909] Синтез 123: N-((5-Метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A131.



A131

[00910] Метансульфонилхлорид (240 мкл, 3,10 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору (5-метилпиразин-2-ил)метанамина (300 мг, 2,44 ммоля) и Et_3N (500 мкл, 3,59 ммоля) в DCM (4 мл) в атмосфере N_2. После добавления баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали коричневое масло. Это вещество объединяли с PtO_2 (200 мг, 0,88 ммоля) в 3 М метанольном растворе HCl (15 мл, 45 ммоля) и энергично перемешивали при температуре окружающей среды с подачей H_2 из баллона в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали прямо в ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом, затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали N-((5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид A131 (271 мг, 56%) в виде коричневой смолы, которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 208 $(M+H)^+$.

[00911] Синтез 124: транс-(4-Бензил-6-циклопропилморфолин-2-ил)метанол A132 и цис-(4-бензил-6-циклопропилморфолин-2-ил)метанол A133.



[00912] Смесь 2-амино-1-циклопропилэтанола (1,0 г, 9,9 ммоля), бензальдегида (1,2 мл, 11,8 ммоля) и измельченных 4 Å MS (1 г) в DCE (30 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,2 г, 19,9 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 15 ч. Смесь фильтровали через целит (промывали с помощью DCM) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через ионообменный картридж, промывали смесями MeOH/DCM и продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% [10% NH_4OH в MeOH]-DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали 2-(бензиламино)-1-циклопропилэтанол (1,04 г, 55%) в виде бесцветного масла. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19-7,14 (m, 4H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,56 (d, 2H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,84 (br s, 1H), 0,68-0,61 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 2H), 0,13-0,07 (m, 1H), 0,02-0,03 (m, 1H); MS m/z: 192 $(M+H)^+$.

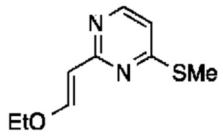
[00913] Раствор 2-(бензиламино)-1-циклопропилэтанола (1,03 г, 5,39 ммоля) в толуоле (15 мл) обрабатывали 2-(хлорметил)оксираном (550 мкл, 7,03 ммоля) и перхлоратом лития (750 мг, 7,05 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (×2). Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли NaOMe (730 мг, 13,5 ммоля). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 23 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl. Водный слой разбавляли водой для растворения солей, экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc-PE при элюировании в градиентном режиме) и получали транс-(4-бензил-6-циклопропилморфолин-2-ил)метанол (229 мг, 17%) в виде бесцветного масла и цис-(4-бензил-6-циклопропилморфолин-2-ил)метанол (293 мг, 22%) в виде бесцветного масла.

[00914] Смесь транс-(4-бензил-6-циклопропилморфолин-2-ил)метанола (228 мг, 0,92 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (50 мг, 0,47 ммоля) и HCl (10 мл 3 M в метаноле, 30 ммоля) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 62 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток загружали в

ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме и получали транс-(6-циклопропилморфолин-2-ил)метанол A132 (107 мг, 74%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,52 (br s, 1H), 3,64 (qd, 1H), 3,44 (d, 2H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,57 (ddd, 1H), 1,21-1,14 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 2H), 0,26-0,11 (m, 2H), MS m/z: 158 $(M+H)^+$.

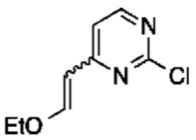
[00915] Смесь цис-(4-бензил-6-циклопропилморфолин-2-ил)метанола (293 мг, 1,19 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (50 мг, 0,47 ммоля) и HCl (3M в метаноле) (10 мл, 30 ммоля) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 62 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, затем продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме и получали цис-(6-циклопропилморфолин-2-ил)метанол A133 (93 мг, 50%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,55 (t, 1H), 3,38-3,23 (m, 3H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,68 (ddd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,26 (dd, 1H), 0,76-0,69 (m, 1H), 0,43-0,35 (m, 2H), 0,27-0,15 (m, 2H); MS m/z: 158 $(M+H)^+$.

[00916] Синтез 125: 2-[(E)-2-Этоксивинил]-4-метилсульфанилпиримидин



[00917] Раствор 2-хлор-4-метилсульфанилпиримидина (1 г, 6,23 ммоля), Na_2CO_3 (9,3 мл 2 M водного раствора, 18,60 ммоля) и 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,35 г, 6,82 ммоля) в 1,2-диметоксиэтане (15 мл) дегазировали азотом. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (600 мг, 0,519 ммоля) и смесь повторно дегазировали азотом. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, подвергали распределению между EtOAc и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 2-[(E)-2-этоксивинил]-4-метилсульфанилпиримидин (1,10 г, 90%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,19 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,40 (t, 3H); MS m/z 197,1 (M+H).

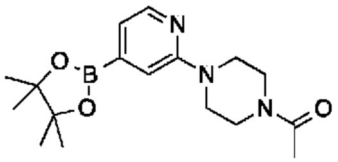
[00918] Синтез 126: 2-Хлор-4-(2-этоксивинил)пиримидин



[00919] К раствору 2,4-дихлорпиримидина (750 мг, 5,03 ммоля) и Na_2CO_3 (7,4 мл 2 M, 14,80 ммоля) в 1,2-диметоксиэтане (15 мл) добавляли 2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,05 г, 5,30 ммоля). Затем смесь дегазировали азотом

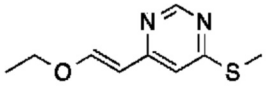
и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (295 мг, 0,255 ммоля) и смесь повторно дегазировали азотом. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, подвергали распределению между EtOAc и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали (2-хлор-4-(2-этоксивинил)пиримидин (472,4 мг, 51%); MS m/z: 185,1 (M+H).

[00920] Синтез 127: 1-[4-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил] пиперазин-1-ил]этанон



[00921] Ацетилхлорид (280 мкл, 3,94 ммоля) добавляли к раствору 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазина (750 мг, 2,59 ммоля) и Et_3N (900 мкл, 6,46 ммоля) в DCM (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Остаток сразу очищали путем пропускания через картридж Florisil (петролейный эфир/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанон в виде почти белого твердого вещества (693 мг, 81%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,55-3,52 (m, 6H), 3,48-3,46 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); MS m/z: 332,2 $(M+1)^+$.

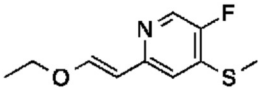
[00922] Синтез 128: 4-[(E)-2-этоксивинил]-6-метилсульфанилпиримидин



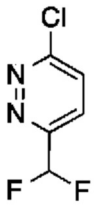
[00923] К суспензии 4-хлор-6-метилсульфанилпиримидина (30 г, 186,8 ммоля) и Na_2CO_3 (280,2 мл 2 М, 560,4 ммоля) в 1,2-диметоксиэтане (400 мл) добавляли 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (37,7 г, 190,3 ммоля). Затем смесь дегазировали с помощью циклов вакуум/азот (×3), затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (12,95 г, 11,21 ммоля) и сосуд продували азотом с помощью циклов вакуум/азот (×3) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Темно-коричневую реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и неочищенную смесь подвергали распределению между EtOAc (600 мл) и водой (300 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (300 мл), рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 30% EtOAc/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали 4-[(E)-2-этоксивинил]-6-метилсульфанилпиримидин в виде оранжевого масла, которое кристаллизовалось при выдерживании (27,39 г, 74%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=12,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,01 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H); MS m/z: 197,3 $(M+H)^+$

[00924] Следующий промежуточный продукт получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в синтезе 128:

(E)-2-(2-Этоксивинил)-5-фтор-4-(метилтио)пиридин;

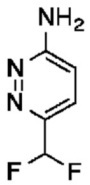


[00925] Синтез 129: 3-Хлор-6-(дифторметил)пиридазин



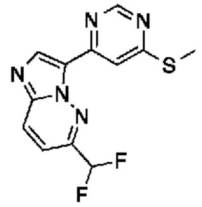
[00926] Deoxofluor® (485 мкл, 2,631 ммоля) добавляли к раствору 6-хлорпиридазин-3-карбальдегида (250 мг, 1,754 ммоля) в DCM (10 мл) при 0°C и смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 17 ч. По каплям добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом и сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазин в виде белого твердого вещества (234,2 мг, 81%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (t, J=54,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,0 Hz, 1H); MS m/z: 165,1 $(M+H)^+$.

[00927] Синтез 130: 6-(Дифторметил)пиридазин-3-амин



[00928] В герметизированном сосуде объемом 1 л NH_4OH (265,8 г, 295,3 мл, 7,584 моля) при перемешивании добавляли к раствору 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазина (20,8 г, 126,4 ммоля) в THF (160 мл) и двухфазный раствор нагревали при 100°C в течение 16 ч. Коричневую реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали с EtOAc (10 объемов) и нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)пиридазин-3-амин в виде желтого твердого вещества (16 г, 87%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,07-6,85 (m, 4H); MS m/z: 146,1 $(M+H)^+$.

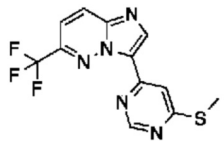
[00929] Синтез 131: 6-(Дифторметил)-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



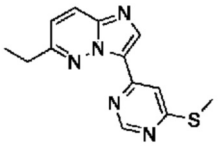
[00930] 4-[(E)-2-Этоксивинил]-6-метилсульфанилпиримидин (19,4 г, 98,82 ммоля) растворяли в смеси 1,4-диоксана (390 мл) и воды (145 мл) при температуре окружающей среды. NBS (17,59 г, 98,82 ммоля) добавляли и ярко-желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, затем добавляли 6-(дифторметил) пиридазин-3-амин (14,34 г, 98,82 ммоля). Оранжевую реакционную смесь нагревали при 80°C. Через 2 ч, смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (390 мл) и водой (485 мл). Коричневое твердое вещество отфильтровывали, промывали большим количеством воды и сушили в вакууме и получали 3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин в виде коричневого твердого вещества (16,4 г, 56%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J=53,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); MS m/z: 294,2 $(M+H)^+$.

[00931] Следующие соединения получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в синтезе 131:

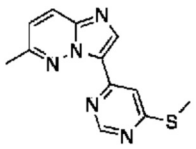
3-(6-(Метилтио)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



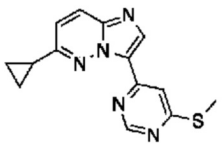
6-Этил-3-(6-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



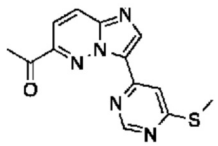
6-Метил-3-(6-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



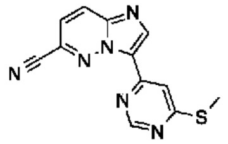
6-Циклопропил-3-(6-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



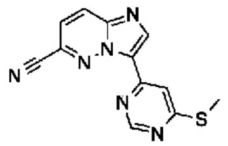
1-(3-(6-(Метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)этан-1-он;



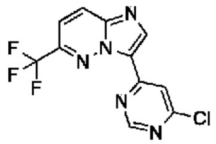
3-(6-(Метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил.



6-(Дифторметил)-3-(5-фтор-4-(метилтио)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



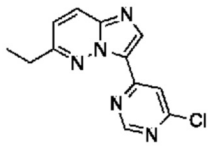
[00932] Синтез 132: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин



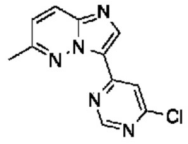
3-(6-Метилсульфанилпиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (7,8 г, 25,06 ммоля) суспендировали в MeCN (133 мл) и добавляли концентрированную HCl (2,2 мл 37% мас./мас., 40,1 ммоля). К бледно-желтый суспензии медленно добавляли сульфурилхлорид (13,52 г, 8,11 мл, 100,2 ммоля). Через 20 мин после завершения добавления сульфурилхлорида реакционную смесь медленно добавляли к смеси воды со льдом (230 мл) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась равной ниже 10°C. Суспензию состаривали в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество перемешивали в течение 1 ч в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (78 мл), затем отфильтровывали, промывали водой и сушили в сушильном шкафу при 45°C при пониженном давлении в течение ночи и получали 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде бежевого твердого вещества (7 г, 93%); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J=53,6 Hz, 1H); MS m/z: 282,0 $(M+H)^+$.

[00933] Следующие соединения получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в синтезе 132:

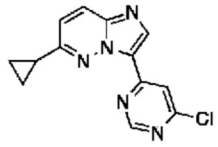
3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



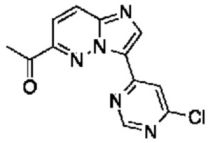
3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-этилимидазо[1,2-b]пиридазин;



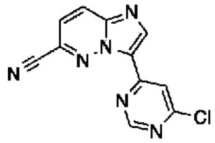
3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;



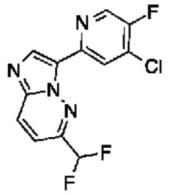
3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин;



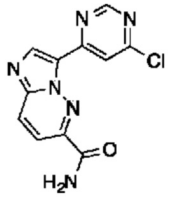
1-(3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)этан-1-он;



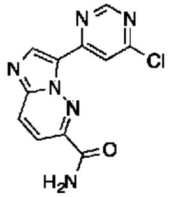
3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил;



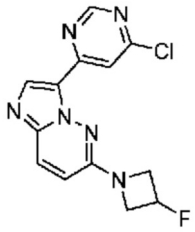
3-(4-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



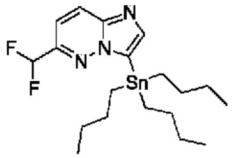
3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид.



4-Хлор-6-[6-(3-фторазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин

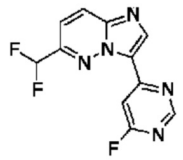


[00934] Синтез 133: Трибутил-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]станнан



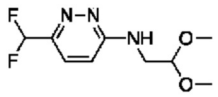
[00935] Раствор 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (2 г, 6,78 ммоля) в сухом THF (36 мл) охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли EtMgBr (6,78 мл 3 M в Et_2O, 20,34 ммоля). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем добавляли трибутилхлорстаннан (2,76 г, 2,3 мл, 8,47 ммоля). Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 25 мин. Затем реакцию осторожно останавливали путем добавления воды (10 мл) и затем смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали трибутил-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]станнан (3,45 г). Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00936] Синтез 134: 6-(Дифторметил)-3-(6-фторпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b] пиридазин



[00937] Трибутил-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]станнан (3,4 г, 7,421 ммоля) добавляли к дегазированному раствору 4-бром-6-фторпиримидина (1,313 г, 7,421 ммоля) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (520,9 мг, 0,742 ммоля) в DMF (45 мл). Смесь дополнительно дегазировали, затем нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-45% EtOAc в PE при элюировании в градиентном режиме) и получали 6-(дифторметил) -3-(6-фторпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (500 мг, 25%); MS m/z: 266,1 $(M+H)^+$.

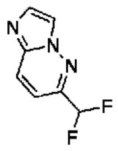
[00938] Синтез 135: 6-(Дифторметил)-N-(2,2-диметоксиэтил) пиридазин-3-амин



[00939] К 3-дифторметил-6-хлорпиридазину (7,3 г, 44,3 ммоля) добавляли аминодиметилацетат ацетальдегида (24,2 мл, 221,83 ммоля) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 95°C в течение 20 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (400 мл) и раствор промывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ (3×100 мл) и рассолом. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении, затем сушили в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с гептаном (2×100 мл), фильтровали и сушили и получали 6-(дифторметил)-N-(2,2-диметоксиэтил) пиридазин-3-амин в виде бежевого твердого вещества (9,8 г, 94%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32 (s, 6H), 3,52 (t, J=5,7 Hz, 2H), 4,56 (t, J=5,4 Hz, 1H), 6,75-7,16 (m, 2H), 7,41

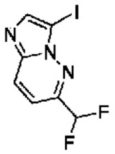
(t, J=6,0 Hz, 1H), 7,52(d, J=9,0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,8 (d, J=54,9 Hz, 2F); MS m/z: 234,1 $(M+H)^+$.

[00940] Синтез 136: 6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00941] В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную термометром, добавляли концентрированную серную кислоту (13,3 мл, 249,5 ммоля, 95-98%) в атмосфере азота. Серную кислоту охлаждали до 15°C (внутренняя температура), затем порциями добавляли 6-(дифторметил)-N-(2,2-диметоксиэтил) пиридазин-3-амин (9,7 г, 41,6 ммоля) с поддержанием внутренней температуры равной ниже 20°C. Охлаждающую баню удаляли и через 15 мин при температуре окружающей среды реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь по каплям добавляли к охлажденному (0°C) водному раствору гидроксида натрия (19,96 г NaOH, 499,1 ммоля, в 400 мл воды). Во время добавления реакционной смеси внутреннюю температуру поддерживали равной ниже 10°C. После окончания добавления pH водной смеси устанавливали равным 8 с помощью $NaHCO_3$ и/или 3% HCl. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-60% EtOAc в DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали 6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде бежевого твердого вещества (6,53 г, 86% (2 стадии)); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,07 (t, J=54,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=9,4 Hz, 1H, 7,92-7,98 (m, 1H), 8,35 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -115,0 (d, J=53,4 Hz, 2F); MS m/z: 170,1$(M+H)^+$.

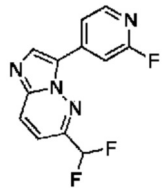
[00942] Синтез 137: 3-Йод-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00943] В круглодонную колбу, снабженную холодильником и капельной воронкой, добавляли 6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (15,2 г, 89,87 ммоля), затем дихлорэтан (200 мл) и безводный пиридин (130 мл, 1,617 моля). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли монохлорид йода (269,6 мл, 0,269 моля, 1M раствор в дихлорметане). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C, затем в течение 30 ч при 45°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли еще 3 экв. ICl (269,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование с помощью 0-50% EtOAc в DCM) и получали 3-йод-6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин в виде желтого твердого вещества (26,75 г, 83%); ^{1}H NMR (500 MHz,

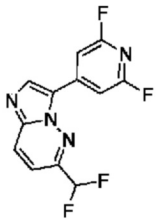
DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J=54,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,34 (d, J=9,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,9 (d, J=54,9 Hz, 2F); MS m/z: 295,9 $(M+H)^+$.

[00944] Синтез 138: 6-(Дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00945] 2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,966 г, 8,813 ммоля), 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин (2 г, 6,779 ммоля) и Na_2CO_3 (10,2 мл 2 М, 20,34 ммоля) объединяли в 1,4-диоксане (80 мл) и несколько раз дегазировали с помощью цикла N_2/вакуум, затем добавляли дихлорпалладийтрифенилфосфан (476 мг, 0,678 ммоля). Для смеси проводили дополнительные циклы дегазации, затем герметизировали и нагревали при 90°C в течение 8 ч. Дополнительно добавляли дихлорпалладийтрифенилфосфан (119 мг, 0,025 экв.) и 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (453 мг, 0,3 экв.) и смесь нагревали при 95°C в течение 4 ч. Смесь подвергали распределению между DCM и водой. Органический экстракт сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,23 (dt, J=5,4, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,7 Hz, 1H); MS m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

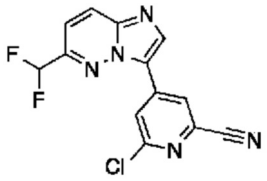
[00946] Синтез 139: 6-(Дифторметил)-3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



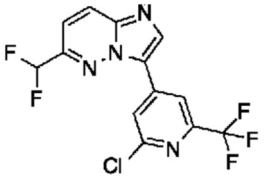
[00947] Смесь 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (250 мг, 0,847 ммоля), 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (306 мг, 1,271 ммоля), $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (69,2 мг, 0,0847 ммоля) и Na_2CO_3 (1,27 мл 2 М, 2,542 ммоля) в THF (4,2 мл) дегазировали с помощью N_2 и затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(2,6-дифторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде светло-коричневого твердого вещества (350 мг, 89%); MS m/z: 283,1 $(M+H)^+$.

[00948] Следующие промежуточные продукты получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в синтезе 139:

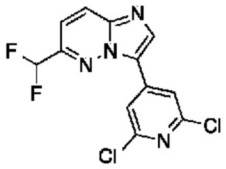
6-Хлор-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиколинонитрил;



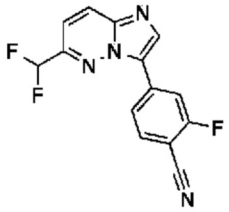
3-(2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



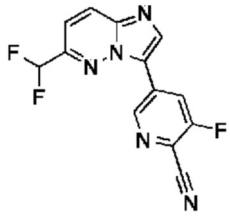
3-(2,6-Дихлорпиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



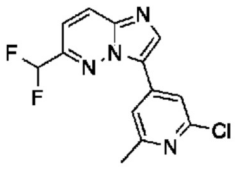
4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-фторбензонитрил;



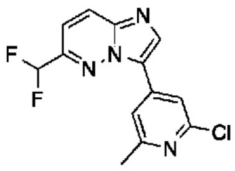
5-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-фторпиколинонитрил;



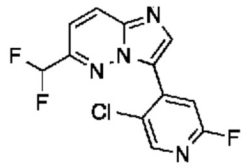
3-(2-Хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



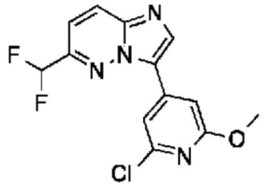
6-(Дифторметил)-3-(2,5-дифторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



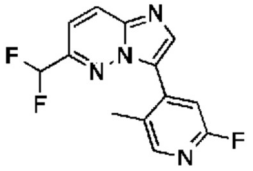
3-(5-Хлор-2-фторпиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



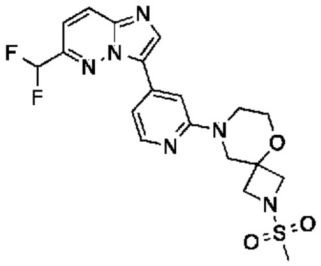
3-(2-Хлор-6-метоксипиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



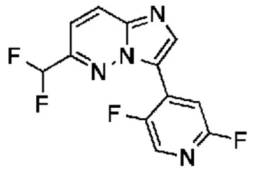
6-(Дифторметил)-3-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



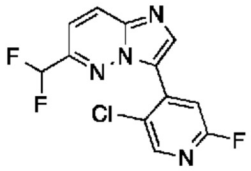
8-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-(метилсульфонил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан II-126.



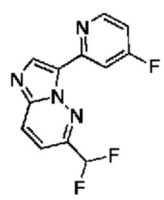
6-(Дифторметил)-3-(2,5-дифторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин;



3-(5-Хлор-2-фторпиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин



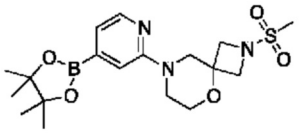
[00949] Синтез 140: 6-(Дифторметил)-3-(4-фтор-2-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00950] Смесь 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (480 мг, 1,63 ммоля),

4-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (725 мг, 3,25 ммоля), Cs_2CO_3 (1,59 г, 4,88 ммоля), $Pd(OAc)_2$ (18,3 мг, 0,081 ммоля), dppf (90,2 мг, 0,163 ммоля) и CuCl (161,1 мг, 1,627 ммоля) в DMF (20 мл) дегазировали с помощью N_2 и затем нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(4-фтор-2-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде темного твердого вещества (270 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

[00951] Синтез 141: 2-(Метилсульфонил)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан



[00952] Стадия 1: трет-Бутил-8-(4-бромпиридин-2-ил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

[00953] Раствор 4-бром-2-фторпиридина (50 мг, 0,284 ммоля), трет-бутил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (97,3 мг, 0,426 ммоля) и Et_3N (120 мкл, 0,861 ммоля) в NMP (1 мл) нагревали при 110°C в герметизированной пробирке в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Слои разделяли и органическую фазу промывали рассолом (×3), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 30% EtOAc/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-8-(4-бром-2-пиридил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (75,8 мг, 0,197 ммоля, 69%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,03 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,90 (d, J=9,3 Hz, 2H), 3,84 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,47 (dd, J=5,7, 4,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H); MS m/z: 384,1 $(M+H)^+$.

[00954] Стадия 2: 8-(4-Бромпиридин-2-ил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан

[00955] TFA (1 мл, 12,98 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-8-(4-бром-2-пиридил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (75 мг, 0,195 ммоля) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток пропускали через картридж 2 г SCX-2 и промывали смесями MeOH/DCM. Продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали 8-(4-бром-2-пиридил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан (55,5 мг, 0,195 ммоля, 100%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,02 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J=1,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=5,3, 1,5 Hz, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 2H); MS m/z: 286,1 $(M+H)^+$.

[00956] Стадия 3: 8-(4-Бромпиридин-2-ил)-2-(метилсульфонил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан

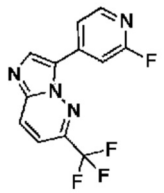
[00957] Метансульфонилхлорид (20 мкл, 0,258 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору 8-(4-бром-2-пиридил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонана (55 мг, 0,194 ммоля)

и Et_3N (50 мкл, 0,359 ммоля) в THF (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали в виде белого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,04 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 3,95 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J=9,1 Hz, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 2,95 (s, 3H); MS m/z: 364,0 $(M+H)^+$.

[00958] Стадия 4: 2-(Метилсульфонил)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан

[00959] 8-(4-Бром-2-пиридил)-2-метилсульфонил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан (67 мг, 0,185 ммоля) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) и добавляли бис(пинаколято) дибор (70 мг, 0,276 ммоля) и KOAc (55 мг, 0,560 ммоля). Реакционную смесь пять раз дегазировали и заполняли азотом, затем добавляли $PdCl_2(PCy_3)_2$ (15 мг, 0,020 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00960] Синтез 142: 3-(2-Фторпиридин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00961] Стадия 1: 6-(Трифторметил)пиридазин-3-амин

[00962] Смесь 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазина (0,5 г, 2,739 ммоля) и NH_4OH (3 мл, 77,04 ммоля) в THF (1 мл) нагревали при 100°C в герметизированной пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли минимальным количеством воды и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт в виде оранжевого твердого вещества; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,90 (d, J=9,3 Hz, 1H); 19F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -64,58; MS m/z: 164,0 $(M+H)^+$.

[00963] Стадия 2: 6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[00964] К раствору 6-(трифторметил)пиридазин-3-амина (438 мг, 2,685 ммоля) в n-BuOH (5 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (562 мкл 45% мас./об. в воде, 3,22 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×3) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали 6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (368,7 мг, 73%) в виде бежевого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,5 Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -65,14; MS m/z: 188,0 $(M+H)^+$.

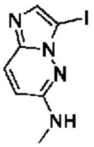
[00965] Стадия 3: 3-Йод-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[00966] При перемешивании к раствору 6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (268 мг, 1,432 ммоля) в DCM (3 мл) и пиридина (1,5 мл) при 0°C по каплям добавляли монохлорид йода (3,6 мл 1 М, 3,6 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 50°C в герметизированной пробирке в течение 137 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли еще порцию монохлорида йода (1,5 мл 1 М, 1,5 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 50°C в герметизированной пробирке в течение 45 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью DCM. Смесь промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (×2) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с DCM и полученный осадок отделяли фильтрованием и сушили и получали 3-йод-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (118 мг, 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества;^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, J=9,4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -65,08; MS m/z: 313,9 $(M+H)^+$.

[00967] Стадия 4: 3-(2-Фтор-4-пиридил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин

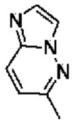
[00968] Смесь 6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (300 мг, 1,603 ммоля), 4-бром-2-фторпиридина (396,3 мг, 2,252 ммоля), K_2CO_3 (433,8 мг, 3,139 ммоля), LiCl (70,5 мг, 1,662 ммоля), PPh_3 (86,8 мг, 0,331 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (38,0 мг, 0,169 ммоля) в толуоле (6 мл) нагревали при 150°C в течение 17 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали 3-(2-фтор-4-пиридил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (150 мг, 0,531 ммоля, 33%); MS m/z: 283,1 $(M+H)^+$.

[00969] Синтез 143: 3-Йод-N-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин



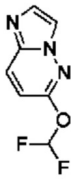
[00970] К раствору 6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (612 мг, 2,19 ммоля) в смесь изопропилового спирта (6 мл) и DMF (3 мл) добавляли метиламин (1,7 мл 40% мас./об. в воде, 21,9 ммоля). Смесь нагревали при 80°C в течение 10 ч, затем при 100°C в течение 8 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали и получали оранжевое твердое вещество, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc от 9/1 до 6/4 при элюировании в градиентном режиме) и получали 3-йод-N-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин (325 мг, 40%); MS m/z: 275,0 $(M+H)^+$.

[00971] Синтез 144: 6-Метилимидазо[1,2-b]пиридазин



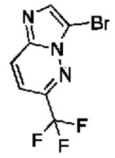
[00972] 6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (1 г, 6,51 ммоля), метилбороновую кислоту (467,7 мг, 7,81 ммоля) и K_3PO_4 (4,15 г, 19,5 ммоля) объединяли в толуоле (15 мл). Смесь дегазировали (×2 цикла вакуум - N_2) и SPhos (267,3 мг, 0,651 ммоля), затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (73,1 мг, 0,326 ммоля), затем смесь нагревали при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-3% MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали 6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин (323 мг, 37%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dd, J=1,2, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=9,3, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H); MS m/z: 134,4 $(M+H)^+$.

[00973] Синтез 145: 6-(Дифторметокси)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00974] Смесь имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ола (250 мг, 1,85 ммоля), Cs_2CO_3 (845 мг, 2,593 ммоля) и метил-2-хлор-2,2-дифторацетата (390 мкл, 3,697 ммоля) в DMF (2,5 мл) нагревали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические экстракты промывали рассолом (×3), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 6-(дифторметокси)имидазо[1,2-b]пиридазин (23 мг, 4,2%) в виде почти белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32-8,30 (m, 2H), 7,86 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J=71,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9,7 Hz, 1H); MS m/z: 186,1 $(M+H)^+$.

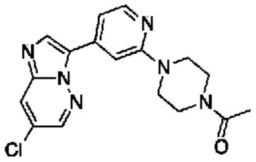
[00975] Синтез 146: 3-Бром-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00976] Раствор 3-бромимидазо[2,1-f]пиридазина (50 мг, 0,252 ммоля) и трифторметансульфината цинка (168 мг, 0,507 ммоля) в DCM (1 мл) и воде (0,4 мл) охлаждали до 0°C, затем медленно добавляли t-BuOOH (100 мкл 70%мас./об., 0,777 ммоля). Раствор нагревали до температуры окружающей среды в течение 15 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×3) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(диоксид кремния, от 0 до 10% EtOAc/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали смесь двух региоизомеров (29,5 мг, 0,1109 ммоля, 44%), которую сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: $(M+H)^+$.

[00977] Синтез 147: 1-(4-(4-(7-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)этанон



[00978] Стадия 1: 1-(4-(4-Бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

[00979] Ацетилхлорид (335 мкл, 4,71 ммоля) добавляли к раствору 1-(4-бром-2-пиридил)пиперазина (750 мг, 3,10 ммоля) и Et_3N (1 мл, 7,18 ммоля) в DCM (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (×2) и рассолом (×1), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/ петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-(4-(4-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (715,7 мг, 81%) в виде кремового твердого вещества; ^1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,02 (dd, J=5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,84-6,82 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 1,57 (s, 3H); MS m/z: 286,1 $(M+H)^+$.

[00980] Стадия 2: 1-(4-(4-(7-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)этанон

[00981] Смесь 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (30 мг, 0,195 ммоля), 1-[4-(4-бром-2-пиридил)пиперазин-1-ил]этанона (75 мг, 0,264 ммоля), K_2CO_3 (55 мг, 0,398 ммоля), LiCl (9 мг, 0,212 ммоля), PPh_3 (12 мг, 0,046 ммоля) и $Pd(OAc)_2$ (5 мг, 0,022 ммоля) в толуоле (1 мл) нагревали при 110°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью DCM и осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(4-(4-(7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил) этанон (24,4 мг, 26%) в виде почти белого твердого вещества.

[00982] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 147:

1-(4-(4-(6-(Дифторметокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон II-182.

[00983] Синтез 148: 2,5-Диметилпиперидин-3-карбоксамид A134 и 2,5-диметилпиперидин-3-карбоновой кислоты A135

м

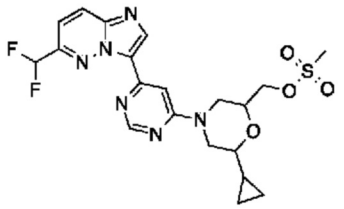
[00984] Стадия 1: 2,5-Диметилникотинамид

[00985] Метил-2,5-диметилпиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,61 ммоля) растворяли в гидроксиде аммония (480 мкл, 12,3 ммоля) и смесь нагревали при 70°C в герметизированной пробирке. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли в воде и смесь концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметилпиридин-3-карбоксамид (91 мг, 100%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 151,0 $(M+H)^+$.

[00986] Стадия 2: 2,5-Диметилпиперидин-3-карбоксамид

[00987] 2,5-Диметилникотинамид (99 мг, 0,66 ммоля) и PtO_2 (30,4 мг, 0,13 ммоля) растворяли в метаноле (3 мл) и 3 M HCl (1,1 мл, 3,30 ммоля). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллонав течение 90 мин, затем пропускали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметилпиперидин-3-карбоксамид (дигидрохлорид) (150 мг, 99%); MS m/z: 157,0 $(M+H)^+$. Некоторые 2,5-диметилпиперидин-3-карбоновые кислоты также были выделены, но не охарактеризованы.

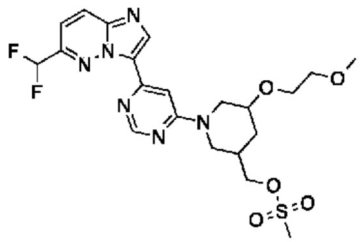
[00988] Синтез 149: цис-[6-Циклопропил-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метилметансульфонат



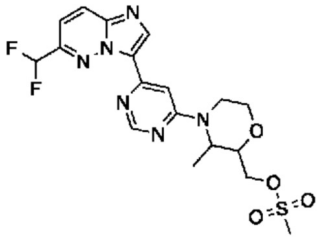
[00989] Метансульфонилхлорид (30 мкл, 0,39 ммоля) добавляли к суспензии цис-[6-циклопропил-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] морфолин-2-ил]метанола (106 мг, 0,26 ммоля) и триэтиламина (55 мкл, 0,39 ммоля) в DCM (15 мл) в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 10 мин слои разделяли и органическую фазу концентрировали и получали цис-[6-циклопропил-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил] пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метилметансульфонат (126,6 мг, 100%); MS m/z: 481,3 $(M+H)^+$.

[00990] Следующие соединения получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в синтезе 149:

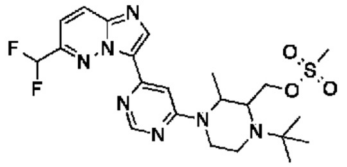
(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ил)метилметансульфонат;



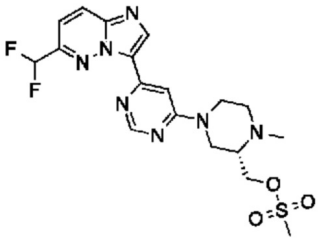
(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метилметансульфонат;



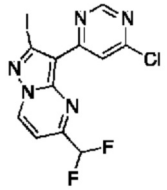
(1-(трет-Бутил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метилметансульфонат;



(S)-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метилметансульфонат.



[00991] Синтез 150: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин



[00992] Стадия 1: 5-(Дифторметил)-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин

[00993] 4-(6-Метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3,5-диамин (описан в WO2009/085913) (25 г, 112,5 ммоля) и 4-этокси-1,1-дифтор-бут-3-ен-2-он (21,1 г, 140,3 ммоля) суспендировали в 1,4-диоксане (150 мл). Добавляли KOH (6,23 г, 111,1 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно добавляли HCl (55,5 мл 2 M, 111,0 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, затем добавляли воду (250 мл) и перемешивали в течение еще 1 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C и получали 5-(дифторметил)-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин в виде коричневого твердого вещества (27,0 г, 78%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,27 (br s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 2,59 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -117,1; MS m/z: 309,0 $(M+H)^+$.

[00994] Стадия 2: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин

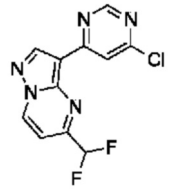
[00995] 5-(Дифторметил)-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин (27,0 г, 87,58 ммоля) суспендировали в MeCN (459 мл) и добавляли концентрированную HCl (13,8 г, 7,67 мл 37% мас./мас., 140,1 ммоля). Добавляли сульфурилхлорид (47,3 г, 28,4 мл, 350,3 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 25 мин. Реакционную смесь медленно добавляли ко льду с водой (810 мл) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась равной ниже 10°C. Суспензию состаривали в течение 1 ч и твердое

вещество выделяли фильтрованием, промывали водой. Твердое вещество добавляли к насыщенному водному раствору $NaHCO_3$ (270 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме при 40°C и получали 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин в виде бежевого твердого вещества (21,4 г, 84% чистота, 69%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,32 (br s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (t, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -117,1; MS m/z: 296,9 $(M+H)^+$, 294,9 $(M-H)^+$.

[00996] Стадия 3: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин

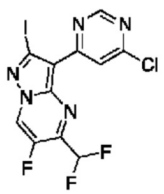
[00997] Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (483 мг, 2,54 ммоля) добавляли к суспензии 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амина (250 мг, 0,843 ммоля) в MeCN (5 мл) при температуре окружающей среды. По каплям добавляли раствор KI (350 мг, 2,11 ммоля) и нитрит натрия (117 мг, 1,69 ммоля) в H_2O (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ и полученный осадок выделяли фильтрованием. Твердое вещество переносили в DCM/MeOH и фильтровали для удаления нерастворимых остатков. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин в виде красного твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 407,9 $(M+H)^+$.

[00998] Синтез 151: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



[00999] MeOH (34 мл) добавляли к 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидину (1,37 г, 3,37 ммоля) и палладию на угле (100 мг) в атмосфере азота. Затем сосуд продували и раствор перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc, затем MeOH/DCMв градиентном режиме) давала 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин в виде желтого твердого вещества (88 мг, 9%); MS m/z: 282,1 $(M+H)^+$.

[001000] Синтез 152: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин



[001001] Стадия 1: 7-(Дифторметил)-6-фтор-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)

пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин

[001002] Раствор 2,4,4-трифтор-3,3-дигидроксибутаналя (0,907 г, 5,74 ммоля), 4-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3,5-диамина (описан в WO2009/085913) (776 мг, 3,49 ммоля) и KOH (399 мг, 7,10 ммоля) в 1,4-диоксане (45 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и 0,5 M водным раствором HCl и слои разделяли. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH в градиентном режиме в качестве элюента) и получали 7-(дифторметил)-6-фтор-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин в виде золотистого твердого вещества (500 мг, 44%); MS m/z: 327,1 $(M+H)^+$.

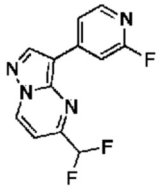
[001003] Стадия 2: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин

[001004] SO_2Cl_2 (608 мг, 365 мкл, 4,51 ммоля) добавляли к суспензии 7-(дифторметил) -6-фтор-3-(6-метилсульфанилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амина (490 мг, 1,50 ммоля) и концентрированной HCl (142 мкл, 1,65 ммоля) в ацетонитриле (20 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Добавляли еще порцию SO_2Cl_2 (608 мг, 365 мкл, 4,51 ммоля) и смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли в вакууме. Осадок выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме и получали 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амин в виде почти белого твердого вещества (405 мг, 86%); MS m/z: 315,1 $(M+H)^+$.

[001005] Стадия 3: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло [1,5-a]пиримидин

[001006] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a] пиримидин-2-амин (300 мг, 0,953 ммоля) суспендировали в MeCN (12 мл) и добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (546 мг, 2,87 ммоля), затем по каплям добавляли раствор KI (396 мг, 2,39 ммоля) и нитрита натрия (132 мг, 1,91 ммоля) в H_2O (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Дополнительно добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (546 мг, 2,87 ммоля) и KI (396 мг, 2,39 ммоля) в воде (1 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ и полученный осадок выделяли фильтрованием и получали 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин в виде красного твердого вещества (351 мг, 84% чистота, 73%); MS m/z: 426,0 $(M+H)^+$.

[001007] Синтез 153: 5-(Дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



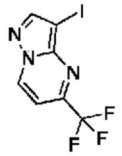
[001008] Стадия 1: 3-Бром-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

[001009] KOH (7,64 г, 136,2 ммоля) добавляли к раствору 3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1-дифторпропан-2-она (описан в Tetrahedron, 63(30), 7246-7255, 2007) (27,4 г, 164,9 ммоля) и 4-бром-1H-пиразол-5-амина (20,1 г, 123,8 ммоля) в 1,4-диоксане (200 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 2 М водный раствор HCl (68,1 мл, 136,2 ммоля). Смесь выливали в воду (800 мл) и состаривали в течение 30 мин. Полученный осадок выделяли фильтрованием и сушили в вакууме. Твердое вещество диспергировали в DCM и фильтровали через слой диоксида кремния (элюирование смесью 1:1 EtOAc/петролейный эфир). Растворитель удаляли в вакууме и получали 3-бром-5-(дифторметил)пиразоло [1,5-a]пиримидин в виде оранжевого твердого вещества (14,8 г, 48%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,08 (t, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -117,0; MS m/z: 249,8 $(M+H)^+$.

[001010] Стадия 2: 5-(Дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

[001011] К раствору 3-бром-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (400 мг, 1,61 ммоля) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3,3 мл) добавляли 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (540 мг, 2,42 ммоля), 2 М водный раствор Na_2CO_3 (2,4 мл, 4,84 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (93,2 мг, 0,08 ммоля), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали 5-(дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин в виде желтого твердого вещества (334 мг, 78%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,14 (ddd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,19 (t, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d6) δ - 68,69, -117,04, - 117,16; MS m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

[001012] Синтез 154: 3-Йод-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



[001013] Стадия 1: 5-(Трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

[001014] К раствору 3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-она (описан в WO2014/143242 и Journal of Fluorine Chemistry, 126, (2005), 543-550) (1,2 г, 6,52 ммоля) и 4H-пиразол-3-амина (500 мг, 6,02 ммоля) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли KOH (35 мг, 0,624 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали 5-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин в виде белого твердого вещества (246 мг, 22%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ

-67,09.

[001015] Стадия 2: 3-Йод-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

[001016] При перемешивании к раствору 5-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (246 мг, 1,32 ммоля) в DCM (4 мл) и пиридине (2 мл) при 0°C по каплям добавляли 1 M монохлорид йода в DCM (3,3 мл, 3,3 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 50°C в герметизированной пробирке в течение 3 дней, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли еще порцию 1 M монохлорида йода в DCM (1,5 мл, 1,5 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 50°C в герметизированной пробирке в течение еще 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью DCM. Смесь промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (×2) и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали 3-йод-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин в виде желтого твердого вещества (249 мг, 60%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -67,03.

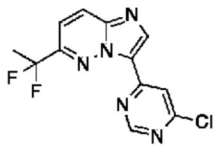
[001017] Синтез 155: (S)-N-((6,6-диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид



A136

[001018] По такой же методике, как использованная выше для A10, (4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метанол A136 получали с использованием трет-бутил-(6R)-6-(аминометил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоксилата вместо трет-бутил-(6S)-6-(аминометил)-2,2-диметилморфолин-4-карбоксилата.

[001019] Синтез 156: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(1,1-дифторэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[001020] Стадия 1: 1-(3-(6-(Метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)этан-1-он

[001021] 1-(3-(6-(Метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)этан-1-он получали из 1-(6-аминопиридазин-3-ил)этан-1-она по методике, аналогичной описанной в синтезе 131.

[001022] Стадия 2: 6-(1,1-Дифторэтил)-3-(6-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

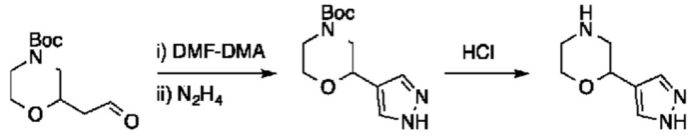
[001023] К суспензии 1-(3-(6-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)этан-1-она (50 мг, 0,18 ммоля) в DCM (2 мл) добавляли DAST (282 мг, 1,75 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, затем дополнительно добавляли DAST (282 мг, 1,75 ммоля). DAST (282 мг, 1,75 ммоля) добавляли с 24-часовыми интервалами в течение 3 дней, затем повторно (282 мг, 1,75 ммоля) еще через 3 дней и конечную порцию (282 мг, 1,75 ммоля) добавляли еще через 14 дней. Затем реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор

$NaHCO_3$, слои разделяли и органический слой сушили (MgSO4) и концентрировали в вакууме. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001024] Стадия 3: 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(1,1-дифторэтил)имидазо[1,2-b] пиридазин

[001025] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(1,1-дифторэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин получали с использованием методики, аналогичной описанной в синтезе 132.

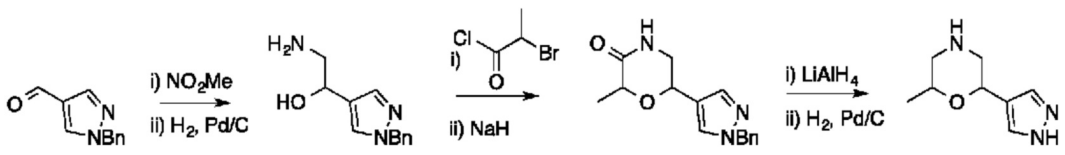
[001026] Синтез 157: 2-(1H-Пиразол-4-ил)морфолин



[001027] Смесь трет-бутил-2-(2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксилата (5,77 г, 25 ммоля) и DMF-DMA (6,7 мл, 50 ммоля) в DMF (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в EtOH (100 мл) и при перемешивании при температуре окружающей среды добавляли гидразингидрат (1,3 мл, 26,5 ммоля). Через 3 ч растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc при элюировании в градиентном режиме) и получали трет-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат (2,35 г, 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,63 (s, 2H), 4,52 (dd, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,68 (td, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,51 (s, 9H); MS m/z: 254,1 $(M+H)^+$.

[001028] 3 M HCl в MeOH (45 мл, 135 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (2,35 г, 9,3 ммоля) в DCM (75 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM/MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, которые отбрасывали. Продукт элюировали путем вымывания с помощью 2 M NH_3 в MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (1,27 г, 89%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,60 (s, 2H), 4,56 (dd, 1H), 3,98 (ddd, 1H), 3,77 (td, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (td, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H); MS m/z: 154,2 $[M+H]^+$.

[001029] Синтез 158: 2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин



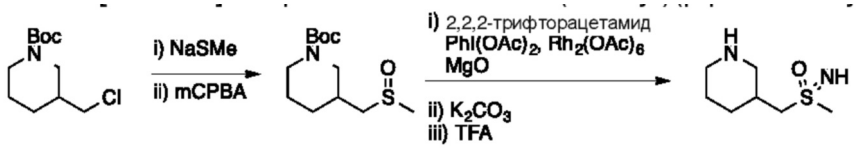
[001030] К раствору 1-бензилпиразол-4-карбальдегида (2 г, 10,7 ммоля) и нитрометана (7 мл, 129 ммоля), охлажденному в бане со льдом, добавляли Et_3N (150 мкл, 1,1 ммоля). Смесь перемешивали при охлаждении в течение 15 мин, затем при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/ EtOAc при элюировании в градиентном режиме). Соответствующие фракции объединяли

и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло (1 г, 37%); MS m/z: 248 $(M+H)^+$, которое сразу использовали в следующей реакции.

[001031] Смесь 1-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-нитроэтанола (100 мг, 0,4 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (20 мг, 0,2 ммоля) в метаноле (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч в атмосфере H_2 при давлении 1 атм. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали бесцветное смолообразное вещество (90 мг), MS m/z: 218 $(M+H)^+$, которую сразу использовали в следующей реакции. 2-Бромпропаноилбромид (114 мг, 0,5 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору 2-амино-1-(1-бензилпиразол-4-ил)этанола (100 мг, 0,5 ммоля) и Et_3N (83 мкл, 0,6 ммоля) в DCM (4 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали 2 М водным раствором HCl, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бесцветное масло. Это вещество переносили в THF (3 мл) и раствор охлаждали в бане со льдом. Добавляли гидрид натрия (37 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,9 ммоля) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH, затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое смолообразное вещество (100 мг), MS m/z: 272 $(M+H)^+$, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

[001032] Смесь 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-метилморфолин-3-она (100 мг, 0,4 ммоля) и $LiAlH_4$ (184 мкл 2 М, 0,4 ммоля) в THF (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Полученную суспензию нейтрализовывали с помощью гранул $Na_2SO_4.10H_2O$ и перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в MeOH (2 мл). К раствору добавляли три капли концентрированной HCl и Pd на C, влажного, Degussa (20 мг, 0,02 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере H_2 при давлении 1 атм. в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ионообменный картридж и элюировали метанолом (фильтрат отбрасывали), затем 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил) морфолин (23 мг), который сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 168 $(M+H)^+$.

[001033] Синтез 159: Имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон



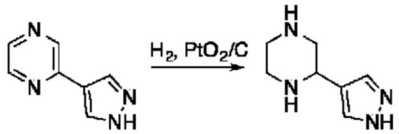
[001034] Смесь трет-бутил-3-(хлорметил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,14 ммоля), NaSMe (3 мл 20% мас./об., 8,56 ммоля), KI (355 мг, 2,14 ммоля) в этаноле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и

концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бледно-коричневого масла (460 мг, 88%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или исследования.

[001035] м-CPBA (324 мг, 1,88 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору трет-бутил-3-(метилсульфанилметил)пиперидин-1-карбоксилаат (460 мг, 1,88 ммоля) в DCM (7 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч с повышением температуры до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-коричневое масло (460 мг), MS m/z: 262 $(M+H)^+$, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или исследования. трет-Бутил-3-(метилсульфинилметил)пиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 21,0 ммоля), 2,2,2-трифторацетамид (5,2 г, 46,3 ммоля), диацетоксийодбензол (10,2 г, 31,6 ммоля) и MgO (3,39 г, 84,2 ммоля) объединяли в DCM (250 мл) в атмосфере N_2. Добавляли $Rh_2(OAc)_6$ (0,9 г, 2,0 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH и DCM. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в MeOH (5 мл) и MeCN/вода (3:1) (5 мл). Добавляли K_2CO_3 (17,4 г, 126,0 ммоля) и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (5,96 г, количественный выход) в виде масла янтарного цвета, MS m/z: 277 $(M+H)^+$, которое сразу использовали в следующей реакции.

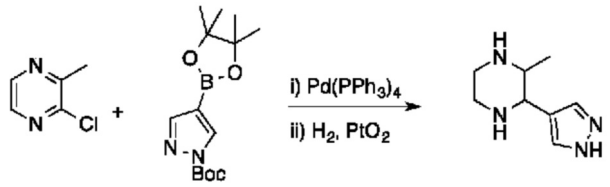
[001036] трет-Бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,17 ммоля) в DCM (3 мл) обрабатывали с помощью TFA (1,7 мл, 21,7 ммоля). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж элюировали смесью MeOH/DCM (фильтрат отбрасывали), затем метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон (250 мг, 65%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 3,34-3,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,08 (ddtd, 1H), 1,75 (dq, 1H), 1,61 (dtq, 1H), 1,37 (dtd, 1H).

[001037] Синтез 160: 2-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин



[001038] Смесь 2-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (400 мг, 2,7 ммоля), PtO_2 (100 мг, 0,4 ммоля) в MeOH (15 мл) встряхивали при температуре окружающей среды при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки; [MS m/z: 153 $(M+H)^+$].

[001039] Синтез 161: 2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин

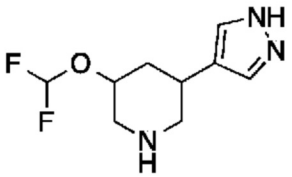


[001040] К суспензии 2-хлор-3-метилпиразина (500 мг, 3,89 ммоля) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (1,26 г, 4,28 ммоля), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (225 мг, 0,19 ммоля) и Na_2CO_3 (5,8 мл 2 М водного раствора, 11,7 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 130°C в течение 3 ч, затем охлаждали и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразин (750 мг, 94%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 161 $(M+H)^+$.

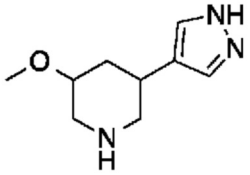
[001041] Смесь 2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (585 мг, 3,65 ммоля), PtO_2 (84 мг, 0,37 ммоля) и концентрированной HCl (2 мл, 55 ммоля) в метаноле (60 мл) встряхивали при температуре окружающей среды в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2 в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали метанолом (фильтрат отбрасывали), затем метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин (600 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества; MS m/z: 167 $(M+H)^+$. Это вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[001042] Следующие амины получали по методологии, аналогичной приведенной в синтезе 161:

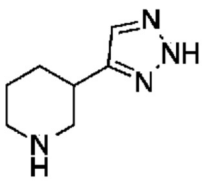
3-(Дифторметокси)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин;



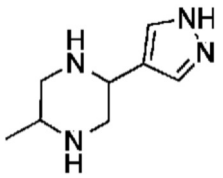
3-Метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин;



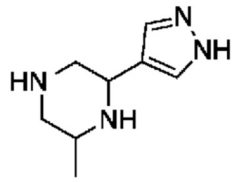
3-(2H-1,2,3-Триазол-4-ил)пиперидин;



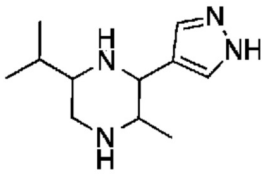
2-Метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин;



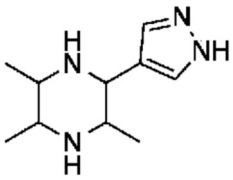
2-Метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиперазин;



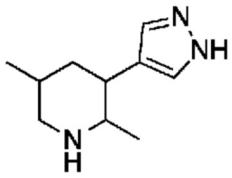
5-Изопропил-2-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)пиперазин;



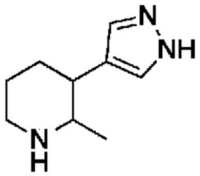
2,3,5-Триметил-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиперазин;



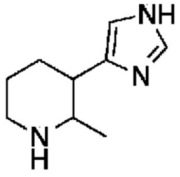
2,5-Диметил-3-(1Н-пиразол-4-ил)пиперидин;



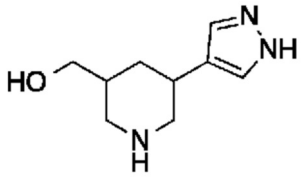
2-Метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)пиперидин;



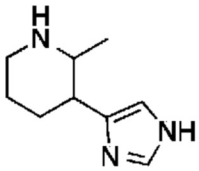
3-(1Н-Имидазол-4-ил)-2-метилпиперидин;



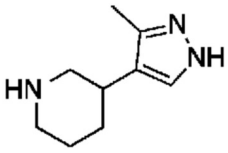
(5-(1Н-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол;



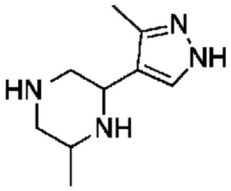
3-(1H-Имидазол-4-ил)-2-метилпиперидин;



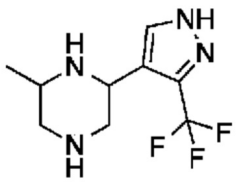
3-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин;



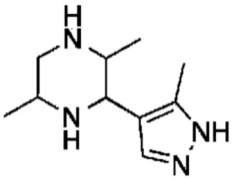
2-Метил-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин;



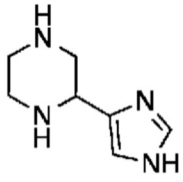
2-Метил-6-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиперазин;



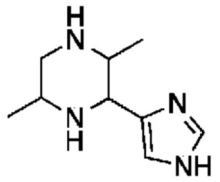
2,5-Диметил-3-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин;



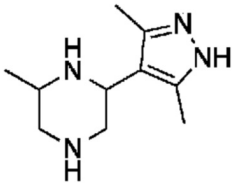
2-(1H-Имидазол-4-ил)пиперазин;



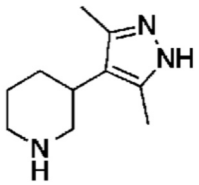
3-(1H-Имидазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин;



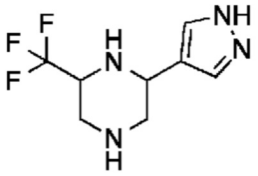
2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперазин;



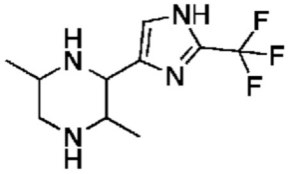
3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин;



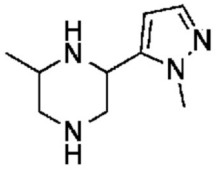
2-(1H-Пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)пиперазин;



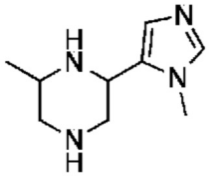
2,5-Диметил-3-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)пиперазин;



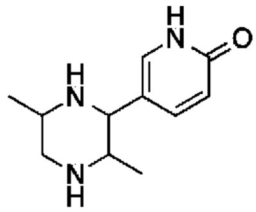
2-Метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин;



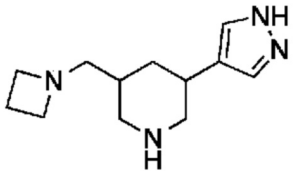
2-Метил-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиперазин;



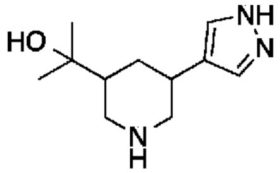
5-(3,6-Диметилпиперазин-2-ил)пиридин-2(1H)-он;



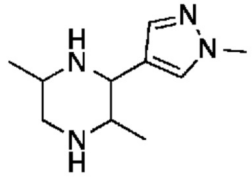
3-(Азетидин-1-илметил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиперидин;



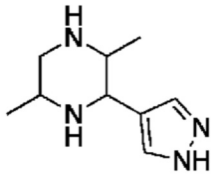
2-(5-(1Н-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол;



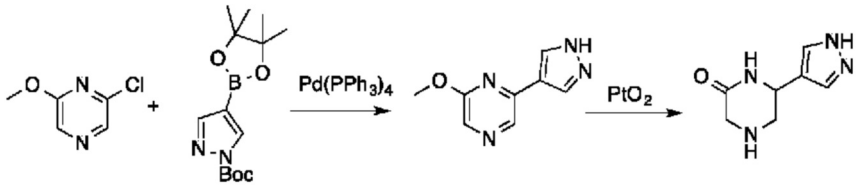
2,5-Диметил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперазин;



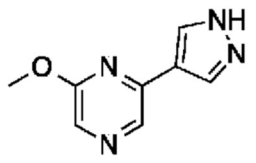
2,5-Диметил-3-(1Н-пиразол-4-ил)пиперазин.



[001043] Синтез 162: 6-(1Н-Пиразол-4-ил)пиперазин-2-он



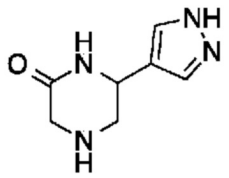
[001044] Стадия 1: 2-Метокси-6-(1Н-пиразол-4-ил)пиразин



[001045] К суспензии 2-хлор-6-метоксипиразина (500 мг, 3,46 ммоля) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (220 мг, 0,19 ммоля), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (1,10 г, 3,70 ммоля) и 2 М Na_2CO_3 (6 мл, 12 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в

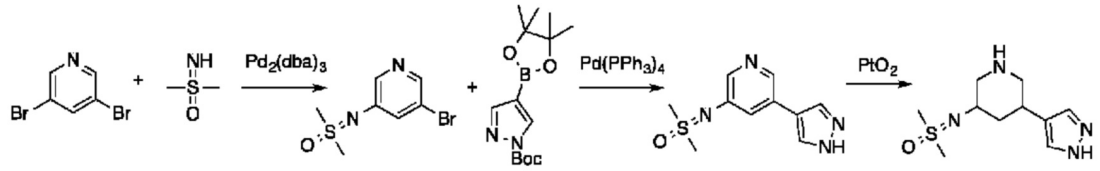
герметизированной пробирке при 100°C в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразин (800 мг, 72%); MS m/z: 177,1 $(M+H)^+$.

[001046] Стадия 2: 6-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-2-он

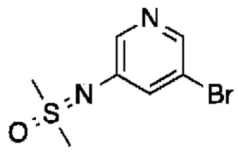


[0100] Смесь 2-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (610 мг, 3,462 ммоля), PtO_2 (120 мг, 0,528 ммоля), HCl (3 M в метаноле, 2,20 мл, 6,60 ммоля) в метаноле (40 мл) встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали и получали 6-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-2-он (450 мг, 78%); MS m/z: 167,0 $(M+H)^+$.

[001047] Синтез 163: ((5-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон

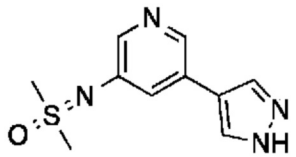


[001048] Стадия 1: ((5-Бромпиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон



[001049] 3,5-Дибромпиридин (3,0 г, 12,7 ммоля), иминодиметилоксо-λ6-сульфан (800 мг, 8,59 ммоля), Xantphos (470 мг, 0,81 ммоля) и карбонат цезия (4,0 г, 10,0 ммоля) смешивали в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь дегазировали и обрабатывали трис(бензилиденацетон)дипалладием(0) (370 мг, 0,40 ммоля) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали, и твердое вещество промывали с помощью EtOAc. Объединенные промывочные растворы концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (40 г SiO_2, при элюировании с помощью от 0 до 100% этилацетата в петролейном эфире в градиентном режиме) и получали ((5-бромпиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон (1,8 г, 84%) в виде коричневого масла; MS m/z: 251,1 $(M+H)^+$.

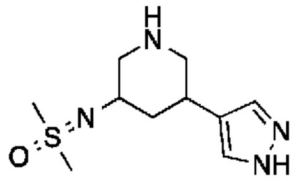
[001050] Стадия 2: ((5-(1H-Пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон



[001051] Смесь ((5-бромпиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанона (770 мг, 3,09 ммоля), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (200 мг, 0,17 ммоля), 2 M Na_2CO_3 (3,50

мл, 7,0 ммоля) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилата (1,6 г, 5,4 ммоля) в диоксане (15 мл) перемешивали при 130°C в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (40 г SiO_2, при элюировании смесью 90:10:1 петролейный эфир/EtOAc/NH_3 в MeOH) давала ((5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон (100 мг, 14%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 237,2 $(M+H)^+$.

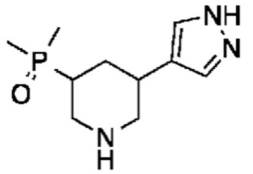
[001052] Стадия 3: ((5-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон



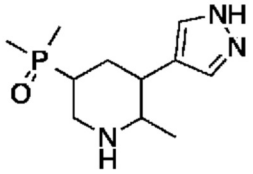
[001053] Смесь ((5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанона (100 мг, 0,42 ммоля), PtO_2 (50 мг, 0,22 ммоля), 3 М HCl в метаноле (15,0 мл, 45,0 ммоля) встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Через 18 ч добавляли еще порцию PtO_2 (50 мг, 0,22 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и получали ((5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил) имино)диметил-λ6-сульфанон (100 мг, 97%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 243,0 $(M+H)^+$.

[0100] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 163:

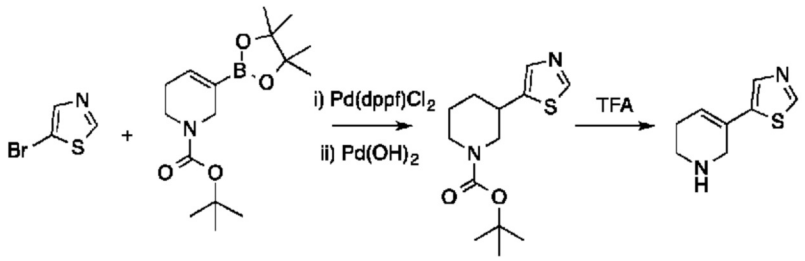
(5-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид;



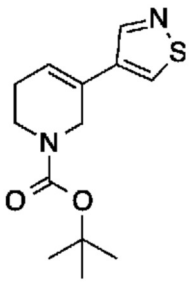
Диметил(6-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)фосфиноксид.



[001054] Синтез 164: трет-Бутил-5-(изотиазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

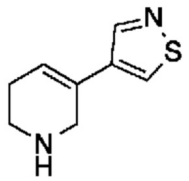


[001055] Стадия 1: трет-Бутил-5-(изотиазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



[001056] 4-Бромизотиазол (668 мг, 4,08 ммоля) и трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,05 г, 3,40 ммоля) смешивали в 1,4-диоксане (20 мл) и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (196 мг, 0,17 ммоля) и Na_2CO_3 (5 мл 2 М, 10 ммоля). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и нагревали при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли с помощью EtOAc и водой, и водный слой 3 раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (24 г SiO_2, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в петролейном эфире в градиентном режиме) давала трет-бутил-5-(изотиазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (741 мг, 80%) в виде желтого масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 6,50 (tt, J=4,1, 1,9 Hz, 1H), 4,20-15 (m, 2H), 3,47 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); MS m/z: 267,0 $(M+H)^+$.

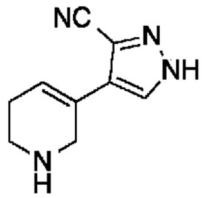
[001057] Стадия 2: 4-(1,2,5,6-Тетрагидропиридин-3-ил)изотиазол



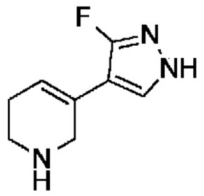
[001058] трет-Бутил-5-(изотиазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (499 мг, 1,87 ммоля) растворяли в DCM (2,8 мл) и добавляли TFA (1,5 мл, 19,5 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь пропускали через картридж SCX-2, промывали с помощью MeOH и продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Аммиачные экстракты концентрировали в вакууме и получали 4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил)изотиазол (288 мг, 92%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J=13,3 Hz, 2H), 6,40 (tt, J=4,0, 1,8 Hz, 1H), 3,50 (td, J=2,7, 1,7 Hz, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,13 (ddq, J=6,9, 5,6, 2,8 Hz, 2H); MS m/z: 167,0 (M+H).

[001059] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 164:

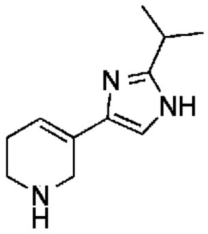
4-(1,2,5,6-Тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил;



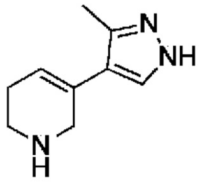
5-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин;



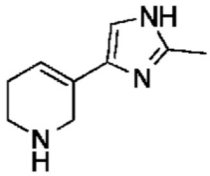
5-(2-Изопропил-1H-имидазол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин;



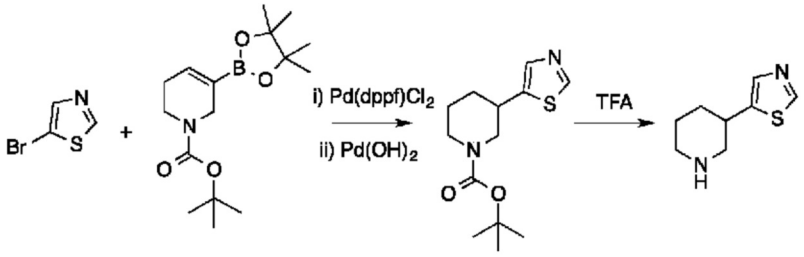
5-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин;



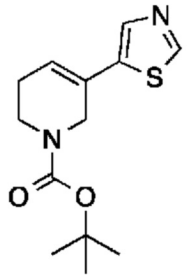
5-(2-Метил-1H-имидазол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.



[001060] Синтез 165: 5-(Пиперидин-3-ил)тиазол

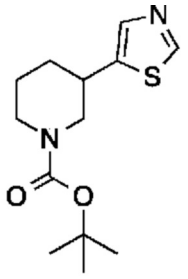


[001061] Стадия 1: трет-Бутил-5-(тиазол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



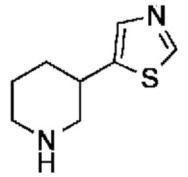
[001062] 5-Бромтиазол (520 мг, 3,17 ммоля), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,08 г, 3,49 ммоля), (dppf) $PdCl_2$.DCM (259 мг, 0,31 ммоля) и 2 M Na_2CO_3 (3,96 мл, 7,93 ммоля) смешивали в 1,4-диоксане (18,3 мл). Смесь дегазировали и перемешивали при 85°C в течение 3 ч, затем разбавляли в EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (40 г, SiO_2, при элюировании в градиентном режиме с помощью 0-80% EtOAc в петролейном эфире) давала трет-бутил-5-(тиазол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,50 (s, 9H); MS m/z: 267,2 (M+H).

[001063] Стадия 2: трет-Бутил-3-(тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



[001064] Метанол (8,6 мл) добавляли к трет-бутил-5-(тиазол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилату (230 мг, 0,86 ммоля), затем добавляли $Pd(OH)_2$ (60,6 мг, 0,086 ммоля). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение 3 дней, затем фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали в вакууме и получали трет-бутил-3-(тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (230 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 269,2 (M+H).

[001065] Стадия 3: 5-(Пиперидин-3-ил)тиазол

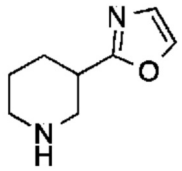


[001066] TFA (4,89 г, 3,30 мл, 42,9 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,86 ммоля) в DCM (2 мл). Через 1 ч раствор концентрировали в вакууме и остаток пропускали через картридж SCX-2, промывали смесью MeCN/MeOH и продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH. Раствор концентрировали в вакууме и получали 5-(пиперидин-3-ил)тиазол (106 мг, 74% за две стадии) в виде желтого масла; MS m/z: 169,1 (M+H).

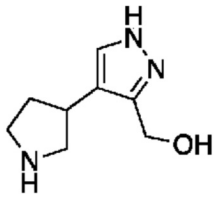
[001067] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной

в синтезе 165:

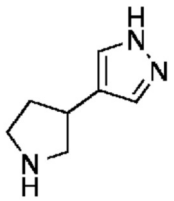
2-(Пиперидин-3-ил)оксазол;



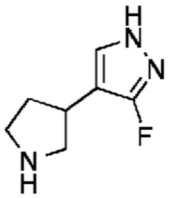
(4-(Пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанол;



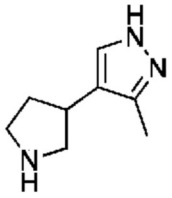
4-(Пирролидин-3-ил)-1H-пиразол;



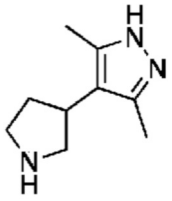
3-Фтор-4-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол;



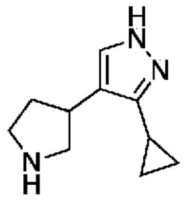
3-Метил-4-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол;



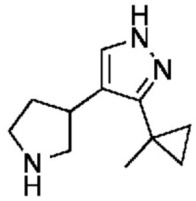
3,5-Диметил-4-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол;



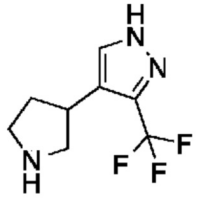
3-Циклопропил-4-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол;



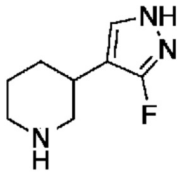
3-(1-Метилциклопропил)-4-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол;



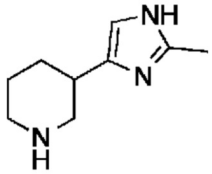
4-(Пирролидин-3-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол;



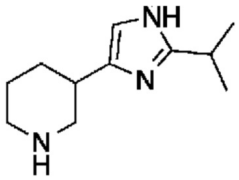
3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин;



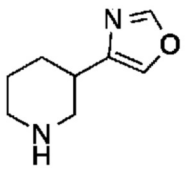
3-(2-Метил-1H-имидазол-4-ил)пиперидин;



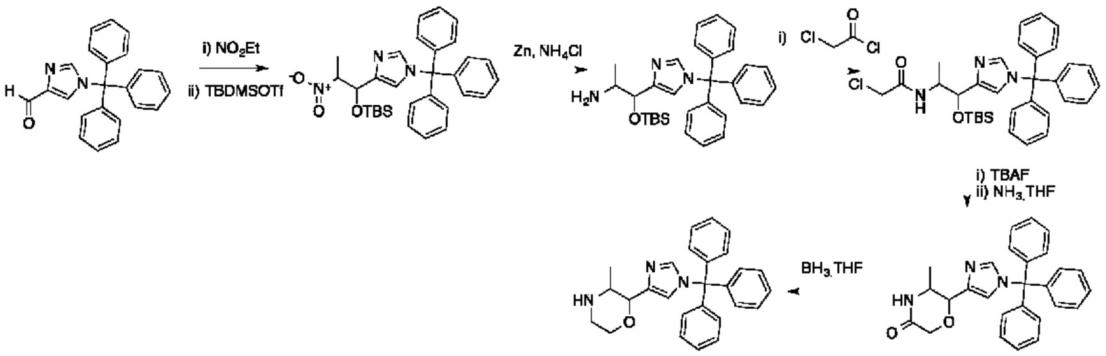
3-(2-Изопропил-1H-имидазол-4-ил)пиперидин;



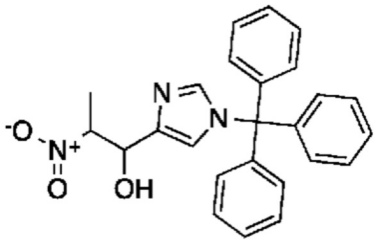
4-(Пиперидин-3-ил)оксазол.



[001068] Синтез 166: 3-Метил-2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)морфолин

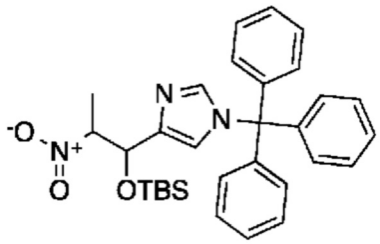


[001069] Стадия 1: 2-Нитро-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1-ол



[001070] 1-Тритилимидазол-4-карбальдегид (5,0 г, 14,8 ммоля) добавляли к раствору 1-нитроэтана (13 мл, 180 ммоля) в DCM (6 мл). Добавляли Et_3N (300 мкл, 2,15 ммоля) и раствор перемешивали в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме и получали 2-нитро-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1-ол (6,1 г, 100%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 414,3 $(M+H)^+$.

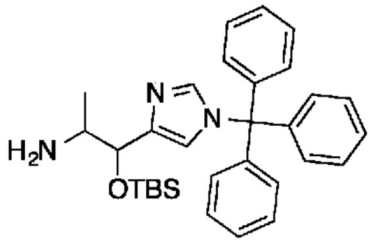
[001071] Стадия 2: 4-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-нитропропил)-1-тритил-1H-имидазол



[001072] [трет-Бутил(диметил)силил]трифторметансульфонат (60 мкл, 0,26 ммоля) добавляли к раствору 2-нитро-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1-ола (100 мг, 0,24 ммоля) и DIPEA (42 мкл, 0,24 ммоля) в DMF (1 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч дополнительно добавляли [трет-бутил (диметил)силил]трифторметансульфонат (60 мкл, 0,26 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между DCM и водой. Органический слой концентрировали в вакууме и получали 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитропропил)-1-тритил-1H-имидазол (128 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки; MS

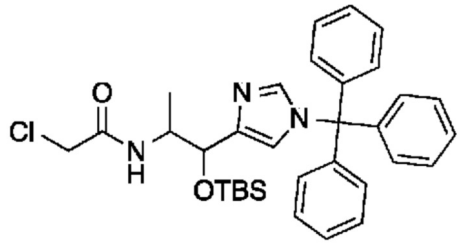
m/z: 528,5 $(M+H)^+$.

[001073] Стадия 3: 1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил) пропан-2-амин



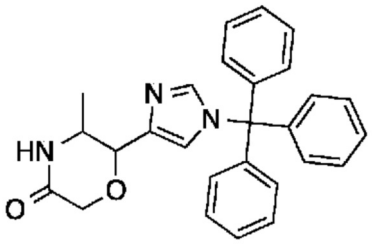
[001074] Насыщенный водный раствор NH_4Cl (1 мл, 30 ммоля) добавляли к суспензии Zn (50 мг, 0,76 ммоля) и 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитропропил)-1-тритил-1H-имидазола (128 мг, 0,24 ммоля) и перемешивали при температуре окружающей среды в метаноле (5 мл). Через 1 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через картридж SCX-2, продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в метаноле. Концентрирование в вакууме давало 1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(1-тритилимидазол-4-ил)пропан-2-амин (121 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 498,5 $(M+H)^+$.

[001075] Стадия 4: N-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-2-хлорацетамид



[001076] 2-Хлорацетилхлорид (16 мкл, 0,20 ммоля) добавляли к раствору 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-амина (90 мг, 0,18 ммоля) и DIPEA (65 мкл, 0,37 ммоля) в DCM (3 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 5 мин реакционную смесь разбавляли в DCM и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси) -1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-2-хлорацетамид (104 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 574,6 $(M+H)^+$.

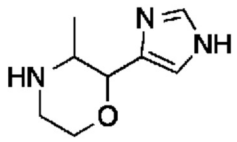
[001077] Стадия 5: 5-Метил-6-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)морфолин-3-он



[001078] TBAF (180 мкл 1 M, 0,18 ммоля) добавляли к раствору N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)-2-хлорацетамида

(104 мг, 0,18 ммоля) в THF (4 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (180 мкл 1 М, 0,18 ммоля) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в DCM и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и органический слой сушили ($MgSO_4$) и выпаривали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, при элюировании с помощью 0-15% метанола в DCM в градиентном режиме) давала 5-метил-6-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)морфолин-3-он (77 мг, 100%) в виде бесцветного стеклообразного вещества; MS m/z: 424,4 $(M+H)^+$.

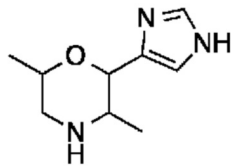
[001079] Стадия 6: 2-(1H-Имидазол-4-ил)-3-метилморфолин



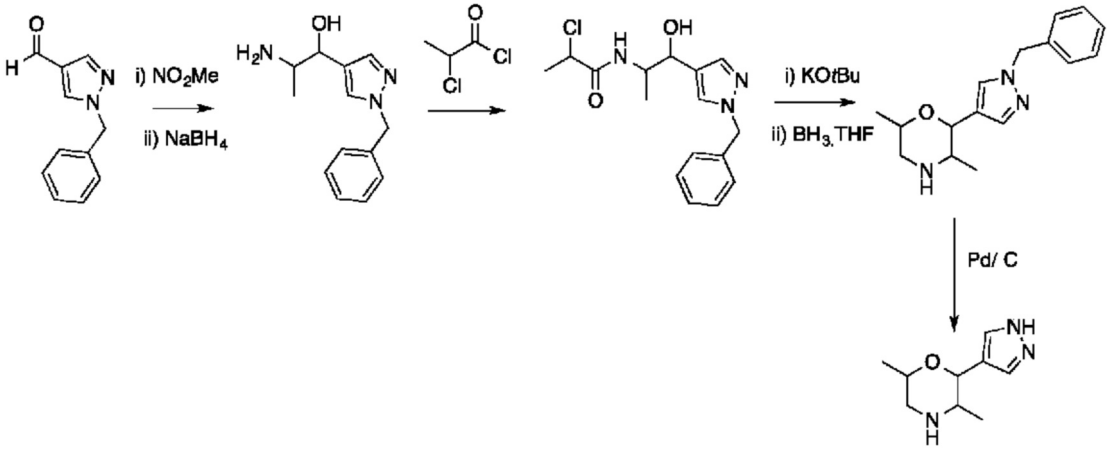
[001080] Комплекс боран-тетрагидрофуран (1 мл 1 М, 1,0 ммоля) медленно добавляли к раствору 5-метил-6-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)морфолин-3-она (80 мг, 0,19 ммоля) в THF (5 мл), перемешивали при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакцию останавливали путем добавления метанола и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли концентрированную HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через картридж SCX-2, промывали метанолом и продукт элюировали с помощью 2 М NH_3 в метаноле. Основные промывочные растворы концентрировали в вакууме и получали 2-(1H-имидазол-4-ил)-3-метилморфолин (30 мг, 95%); MS m/z: 168,1 $(M+H)^+$.

[001081] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной использованной в синтезе 166:

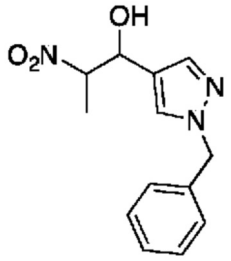
2-(1H-Имидазол-4-ил)-3,6-диметилморфолин.



[001082] Синтез 167: 3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин

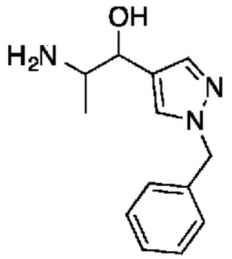


[001083] Стадия 1: 1-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитропропан-1-ол



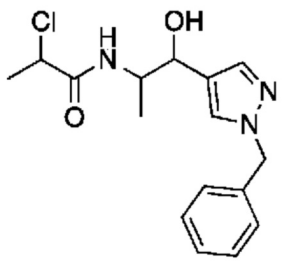
[001084] 1-Бензилпиразол-4-карбальдегид (10,5 г, 56,4 ммоля) растворяли в 1-нитроэтане (49 мл, 681,8 ммоля) и раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли Et_3N (784 мкл, 5,62 ммоля). Раствор давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью концентрированной HCl (705 мкл 12 M, 8,46 ммоля) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии (330 г SiO_2, при элюировании с помощью 50% EtOAc в петролейном эфире) давала 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитропропан-1-ол (10,5 г, 71%) в виде белого кристаллического твердого вещества; MS m/z: 261,1 $(M+H)^+$.

[001085] Стадия 2: 2-Амино-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-ол



[001086] Борогидрид натрия (6,82 г, 7,21 мл, 180,2 ммоля) порциями добавляли к раствору 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитропропан-1-ола (11,85 г, 45,35 ммоля) и гексагидрата хлорида никеля(II) (10,8 г, 45,3 ммоля) в метаноле (225 мл), перемешивали при 0°C. После добавления раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем реакцию останавливали путем добавления воды, затем 1 M HCl добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в метаноле и подкисляли с помощью HCl. Эту смесь концентрировали в вакууме и получали 2-амино-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-ол (гидрохлорид) (12,1 г), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 232,1 $(M+H)^+$.

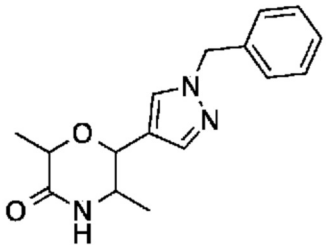
[001087] Стадия 3: N-(1-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-хлорпропанамид



[001088] 2-Хлорпропаноилхлорид (68,6 мг, 52,5 мкл, 0,54 ммоля) добавляли к раствору 2-амино-1-(1-бензилпиразол-4-ил)пропан-1-ола (500 мг, 2,162 ммоля) и Et_3N (904 мкл, 6,49 ммоля) и перемешивали при 0°C в DCM (27 мл). Через 30 мин при этой температуре

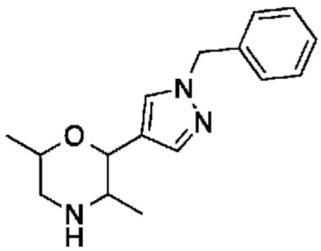
реакцию останавливали путем добавления метанола (5 мл) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (12 г SiO_2, при элюировании с помощью 0-100% [90% EtOAc-10% 2 М метанольного раствора NH_3] в петролейном эфире) давала N-(1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-хлорпропанамид (110 мг, 16% за две стадии); MS m/z: 261,1 $(M+H)^+$.

[001089] Стадия 4: 6-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-2,5-диметилморфолин-3-он



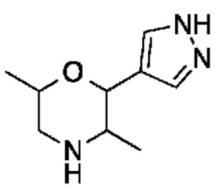
[001090] Трет-бутоксид калия (400 мкл 1 М, 0,40 ммоля) добавляли к раствору N-(1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-хлорпропанамида (110 мг, 0,34 ммоля) в THF (2 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Через 3 дня реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2,5-диметилморфолин-3-он (49 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 286,3 $(M+H)^+$.

[001091] Стадия 5: 2-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-диметилморфолин



[001092] Комплекс боран-THF (1,7 мл 1 М, 1,70 ммоля) добавляли к раствору 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-2,5-диметилморфолин-3-она (97 мг, 0,34 ммоля) в THF (5 мл) и перемешивали при 0°C. Через 1 ч реакцию останавливали путем добавления метанола и смесь концентрировали в вакууме. Добавляли метанол (5 мл), затем 1 М HCl (5 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через картридж SCX, промывали смесями DCM/MeOH и продукт элюировали с помощью 2 М NH_3 в MeOH. Аммиачные экстракты концентрировали в вакууме, и остаток дополнительно сушили с помощью азеотропной перегонки с метанолом и толуолом (1:1 смесь) и получали 2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-диметилморфолин (92 мг, 100%); MS m/z: 272,2 $(M+H)^+$.

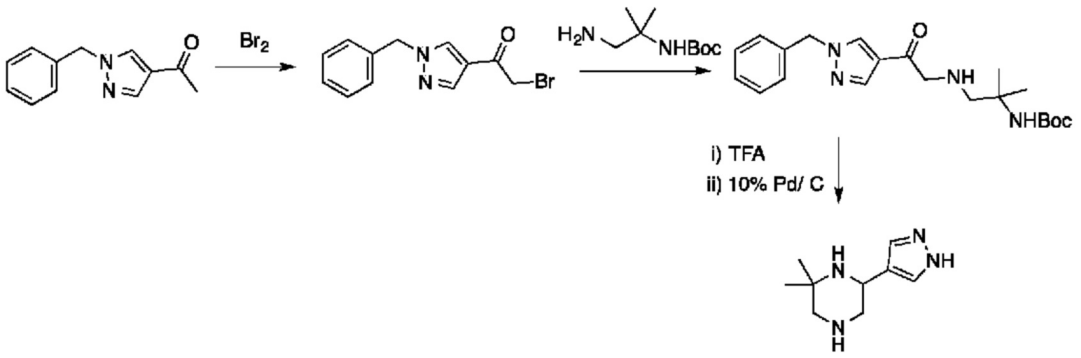
[001093] Стадия 6: 3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин



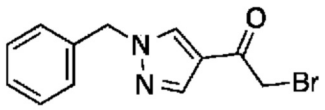
[001094] Раствор 2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-диметилморфолина (100 мг, 0,37

ммоля), палладия на угле (10% мас./мас. влажного, Degussa, 40 мг, 0,038 ммоля) и концентрированной HCl (200 мкл 12 М, 2,4 ммоля) в метаноле (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды с подачей H_2 из баллона в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно сушили с помощью азеотропной перегонки с метанолом и толуолом (1:1 смесь) и получали 3,6-диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (80 мг, 100%); MS m/z: 182,2 $(M+H)^+$.

[001095] Синтез 168: 2,2-Диметил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин

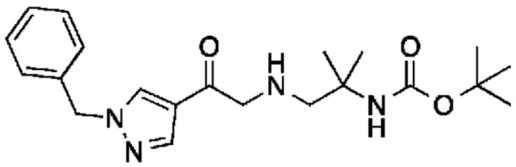


[001096] Стадия 1: 1-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-он



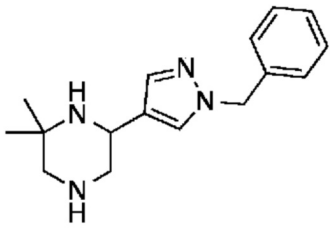
[001097] Бром (390 мкл, 7,57 ммоля) по каплям добавляли к раствору 1-(1-бензилпиразол-4-ил)этанона (1,5 г, 7,49 ммоля) в хлороформе (20 мл) и перемешивали при 0°C в атмосфере азота. Через 5 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Дополнительно добавляли бром (200 мкл, 3,88 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (30 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (40 г SiO_2, 0-100% этилацетат в гексанах) давала 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-он в виде желтого масла (1,34 г, 61%); MS m/z: 281,1 $(M+H)^+$.

[001098] Стадия 2: трет-Бутил-(1-((2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамат



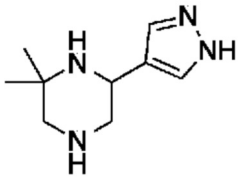
[001099] Раствор 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-она (510 мг, 1,83 ммоля), Et_3N (280 мкл, 2,01 ммоля) и трет-бутил-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)карбамата (344 мг, 1,83 ммоля) в DCM (10,2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин, затем разбавляли в DCM. Слои разделяли и органический слой промывали водой и рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001100] Стадия 3: 6-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-2,2-диметилпиперазин



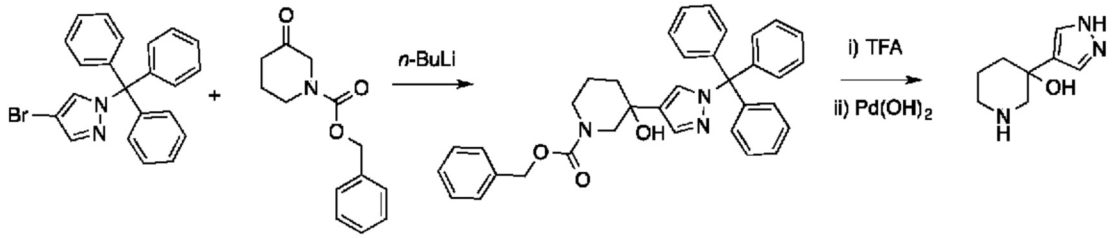
[001101] трет-Бутил-(1-((2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамат (700 мг, 1,81 ммоля) растворяли в DCM (10 мл) и смесь перемешивали при 0°C. Добавляли TFA (3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (16,8 мл) и добавляли триацетоксиборангидрид натрия (1,54 г, 7,24 ммоля). После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через картридж SCX и аммиачные экстракты концентрировали в вакууме и получали 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2,2-диметилпиперазин (400 мг, 82%); MS m/z: 271,3 $(M+H)^+$.

[001102] Стадия 4: 2,2-Диметил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин

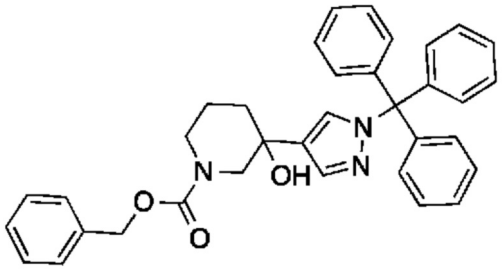


[001103] 12 M HCl (616 мкл, 7,40 ммоля) добавляли к раствору 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2,2-диметилпиперазина (400 мг, 1,48 ммоля) и палладия на угле (влажного, Degussa 10% мас./мас., 157 мг, 0,15 ммоля) в метаноле (6 мл). Реакционную смесь перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение ночи, затем фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через картридж SCX и аммиачные экстракты концентрировали в вакууме и получали 2,2-диметил-6-(1H-пиразол-4-ил) пиперазин (133 мг, 50%); MS m/z: 181,0 $(M+H)^+$.

[001104] Синтез 169: 3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ол

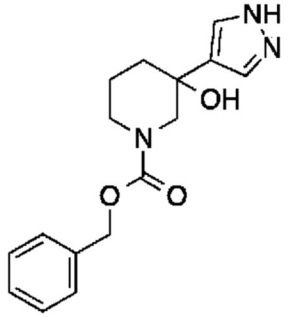


[001105] Стадия 1: Бензил-3-гидрокси-3-(1-тритил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат



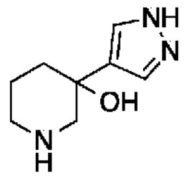
[001106] 4-Бром-1-тритилпиразол (3,03 г, 7,77 ммоля) в THF (40 мл) охлаждали до -78°C, затем по каплям добавляли n-BuLi (3,36 мл 2,5 M в гексанах, 8,39 ммоля). Через 20 мин в виде раствора в THF (15 мл) добавляли бензил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,903 г, 8,160 ммоля). Еще через 20 мин реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и давали нагреться до температуры окружающей среды. Смесь подвергали распределению между водой и EtOAc, органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (120 г SiO_2, 10-45% этилацетат в петролейном эфире) давала бензил-3-гидрокси-3-(1-тритил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 47%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 16H), 7,07-7,00 (m, 5H), 5,01 (t, J=13,6 Hz, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,37 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,18 (d, J=54,4 Hz, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,34 (s, 1H).

[001107] Стадия 2: Бензил-3-гидрокси-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат



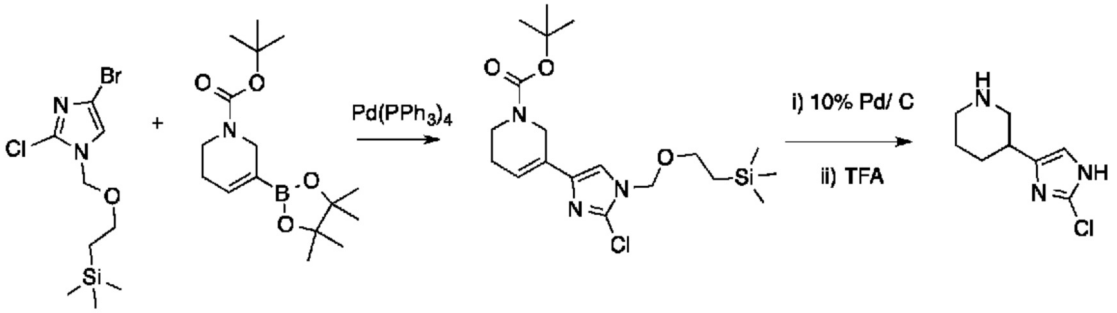
[001108] TFA (5 мл, 60 ммоля) добавляли к раствору бензил-3-гидрокси-3-(1-тритил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 1,84 ммоля) в DCM (10 мл), перемешивали при температуре окружающей среды. Через 40 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и DCM. Слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (24 г SiO_2, 20-100% этилацетат в петролейном эфире) и получали бензил-3-гидрокси-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (440 мг, 79%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 7,76-7,18 (m, 7H), 5,08 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,64 (d, J=16,0 Hz, 2H), 3,35 (d, J=13,0 Hz, 1H), 3,13 (d, J=61,2 Hz, 1H), 1,95-1,68 (m, 3H), 1,39 (s, 1H).

[001109] Стадия 3: 3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ол

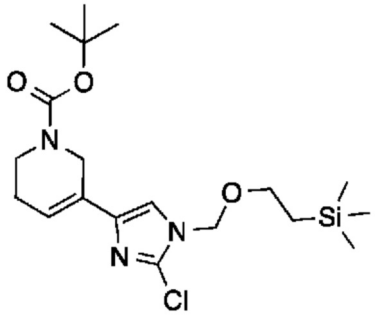


[001110] $Pd(OH)_2$ (164 мг 20%мас./мас., 0,234 ммоля) добавляли к раствору бензил-3-гидрокси-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (440 мг, 1,46 ммоля) в дегазированном метаноле (15 мл). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллона. Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали и получали 3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ол (244 мг, 100%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,81 (dt, J=12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,48 (dd, J=10,0, 3,2 Hz, 1H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,36 (dq, J=12,1, 4,3, 3,9 Hz, 1H)

[001111] Синтез 170: 3-(2-Хлор-1H-имидазол-4-ил)пиперидин



[001112] Стадия 1: трет-Бутил-5-(2-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



[001113] К суспензии 2-[(4-бром-2-хлоримидазол-1-ил)метокси]этилтриметилсилана (400 мг, 1,28 ммоля) и трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (400 мг, 1,29 ммоля) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (140 мг, 0,12 ммоля) и Na_2CO_3 (2 мл 2 М, 4,00 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 130°C в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-5-(2-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (500 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 414,4 $(M-H)^-$.

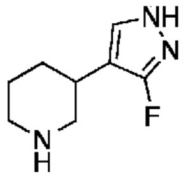
[001114] Стадия 2: 3-(2-Хлор-1H-имидазол-4-ил)пиперидин



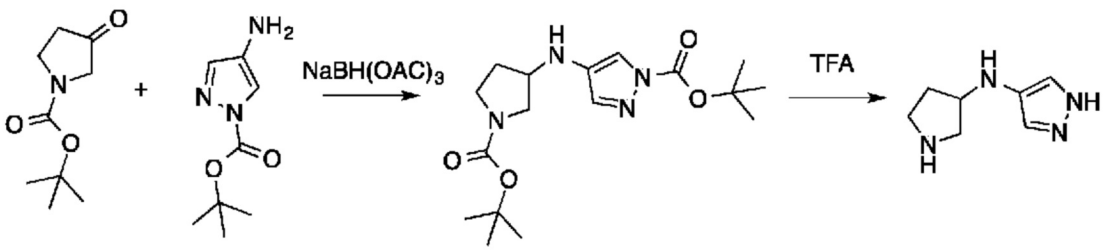
[001115] Смесь трет-бутил-5-(2-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (530 мг, 1,28 ммоля), палладия на угле (влажного, Degussa, 10% мас./мас., 280 мг, 2,63 ммоля) в метаноле (50 мл) встряхивали при температуре окружающей среды в гидрогенизаторе Парра при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме и получали 3-(2-хлор-1H-имидазол-4-ил)пиперидин. Неочищенное вещество повторно растворяли в DCM (3 мл) и TFA (3 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество повторно растворяли в метаноле и пропускали через картридж SCX-2, промывали метанолом и продукт элюировали метанольным раствором аммиака. Аммиачные экстракты концентрировали в вакууме и получали (200 мг, 84% за две стадии) в виде коричневого твердого вещества; MS m/z: 186,0 $(M+H)^+$.

[001116] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной использованной в синтезе 170:

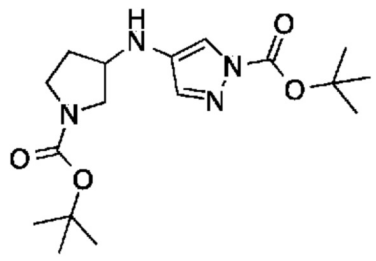
3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин.



[001117] Синтез 171: N-(Пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин



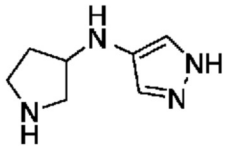
[001118] Стадия 1: трет-Бутил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат



[001119] трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (309 мг, 1,67 ммоля) и трет-бутил-4-аминопиразол-1-карбоксилат (611 мг, 3,34 ммоля) объединяли в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение 10 мин при температуре окружающей среды,

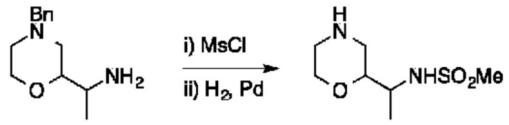
раствор охлаждали до 0°C и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,03 г, 4,88 ммоля). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи, затем нагревали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (40 г SiO_2, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в петролейном эфире) давала трет-бутил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат, который использовали без дополнительной очистки.

[001120] Стадия 2: N-(Пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин



[001121] Вещество, полученное на стадии 1, растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (1 мл). Через 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь выпаривали в вакууме и получали N-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин (50 мг, 8%) в виде соли с TFA; MS m/z: 153,0 $(M+H)^+$.

[001122] Синтез 172: N-(1-(Морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид



[001123] В круглодонную колбу помещали 1-(4-бензилморфолин-2-ил)этанамин (520 мг, 2,4 ммоля), Et_3N (658 мкл, 4,7 ммоля) в DCM (11 мл) в атмосфере N_2. Затем смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли MsCl (164 мкл, 2 ммоля). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Через 5 мин реакционную смесь фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло (700 мг) сразу использовали в следующей реакции; MS m/z: 299 $(M+H)^+$.

[001124] В круглодонную колбу помещали N-[1-(4-бензилморфолин-2-ил)этил] метансульфонамид (700 мг, 2 ммоля) в MeOH (10 мл) и добавляли концентрированную HCl (196 мкл, 2 ммоля). Колбу дегазировали и заполняли с помощью N_2 (×3 цикла вакуум - N_2) и одной порцией добавляли Pd на C, влажный, Degussa 10% мас./мас. (249 мг, 0,2 ммоля). Колбу соединяли с баллоном с водородом и заполняли (×3 цикла вакуум - водород). Реакционную смесь энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле и загружали в ионообменный картридж. Картридж элюировали метанолом (фильтрат отбрасывали), затем 2 М метанольным раствором NH_3. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-(1-(морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид (450 мг), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; MS m/z: 209 $(M+H)^+$.

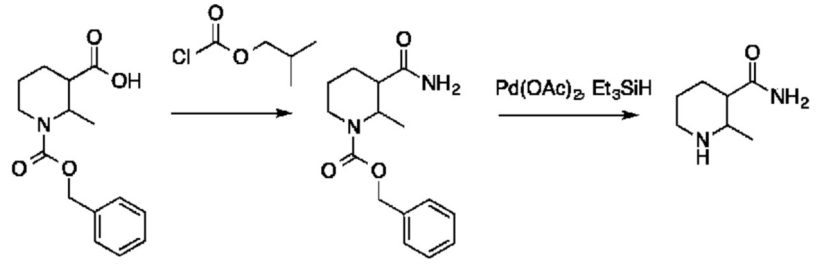
[001125] Синтез 173: N-[[(2S)-Морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид



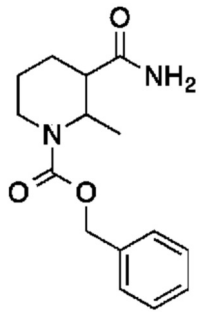
[001126] В круглодонную колбу добавляли трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат (5 г, 23 ммоля) и Et3N (16,1 мл, 115 ммоля), затем добавляли THF (100 мл). DCM (50 мл) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,4 мл, 30,5 ммоля) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем выдерживали при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и большинство летучих веществ удаляли в вакууме. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 70 до 100% EtOAc/петролейный эфир). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил] метансульфонамид (3,61 г, 53%) в виде белого твердого вещества; 1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,71-4,59 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

[001127] TFA (9 мл, 115 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-(2S)-2-(метансульфонамидометил)морфолин-4-карбоксилата (3,6 г, 12 ммоля) в DCM (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток переносили в метанол и пропускали через ионообменный картридж, элюировали метанолом (отбрасывали), затем 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид (2,3 г, 97%); 1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 4,73 (s, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 3H), 2,66 (dd, 1H); MS m/z: 195 (M+H)+.

[001128] Синтез 174: 2-Метилпиперидин-3-карбоксамид

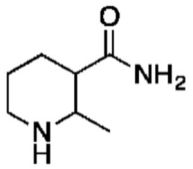


[001129] Стадия 1: Бензил-3-карбамоил-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



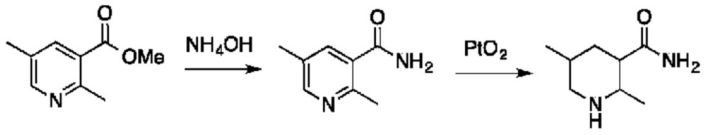
[001130] Триэтиламин (413 мкл, 2,96 ммоля) добавляли к раствору 1-((бензилокси) карбонил)-2-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (685 мг, 2,47 ммоля) в THF (5,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 10°C, затем по каплям добавляли изобутилхлорформиат (388 мг, 368 мкл, 2,84 ммоля). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли NH_4OH (4 мл, 103 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч, затем добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO4) и концентрировали в вакууме и получали бензил-3-карбамоил-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (680 мг, 99%), который использовали без дополнительной очистки; MS m/z: 277,3 $(M+H)^+$.

[001131] Стадия 2: 2-Метилпиперидин-3-карбоксамид

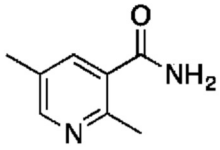


[001132] Смесь бензил-3-карбамоил-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (680 мг, 2,46 ммоля), $Pd(OAc)_2$ (247 мг, 1,10 ммоля), Et_3SiH (927 мкл, 5,80 ммоля) и Et_3N (618 мкл, 4,43 ммоля) в DCM (13,6 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем разбавляли в метаноле. Смесь пропускали через картридж SCX-2, промывали метанолом и продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в метаноле. Аммиачные экстракты концентрировали в вакууме и получали 2-метилпиперидин-3-карбоксамид (200 мг, 57%) в виде бесцветного масла; MS m/z: 141,0 $(M-H)^-$.

[001133] Синтез 175: 2,5-Диметилпиперидин-3-карбоксамид



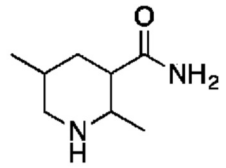
[001134] Стадия 1: 2,5-Диметилникотинамид



[001135] Метил-2,5-диметилпиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,61 ммоля) растворяли в гидроксиде аммония (480 мкл, 12,3 ммоля) и смесь нагревали при 70°C в герметизированной пробирке. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли в воде и смесь концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметилпиридин-3-карбоксамид (91 мг,

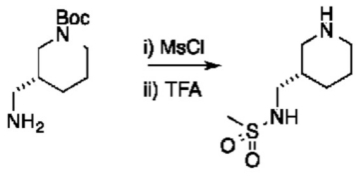
100%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 151,0 $(M+H)^+$.

[001136] Стадия 2: 2,5-Диметилпиперидин-3-карбоксамид



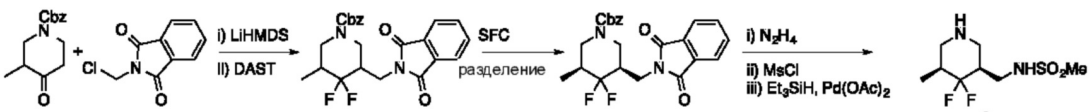
[001137] 2,5-Диметилникотинамид (99 мг, 0,66 ммоля) и PtO_2 (30,4 мг, 0,13 ммоля) растворяли в метаноле (3 мл) и 3 M HCl (1,1 мл, 3,30 ммоля). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллонав течение 90 мин, затем пропускали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметилпиперидин-3-карбоксамид (дигидрохлорид) (150 мг, 99%); MS m/z: 157,0 $(M+H)^+$.

[001138] Синтез 176: (S)-N-(Пиперидин-3-илметил)метансульфонамид



[001139] Метансульфонилхлорид (465 мкл, 6,0 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-(3R)-3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,7 ммоля) и Et_3N (1 мл, 7,2 ммоля) в THF (20 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое масло, которое переносили в DCM (30 мл). Добавляли TFA (7,5 мл, 97,4 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Остаток пропускали через ионообменный картридж и промывали смесями MeOH/DCM (фильтраты отбрасывали). Продукт элюировали путем промывки картриджа с помощью 2 M NH_3 в смесях MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали (S)-N-(пиперидин-3-илметил)метансульфонамид (846 мг, 94%) в виде бесцветного масла; ^1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 3,13 (dd, 1H), 3,06 (d, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,59 (br s, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H); MS m/z: 193 $(M+H)^+$.

[001140] Синтез 177: N-(((3S,5S)-4,4-Дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид



[001141] Бензил-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (20 г, 0,08 моля) растворяли в THF (300 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и в течение 20 мин по каплям добавляли LiHMDS (1 M в THF, 101,1 мл, 0,1 моля), поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания при -78°C в течение 90 мин раствор 2-(хлорметил)

изоиндолин-1,3-дион (23,7 г, 0,12 моля) в THF (200 мл)по каплям добавляли в течение 25 мин, поддерживая температуру ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали при -78°C путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (65 мл) и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакцию повторяли и эти две полученные смеси объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и рассолом (300 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью EtOAc/петролейный эфир). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из EtOAc и получали продукт в виде белого твердого вещества (7,56 г, 23%).

[001142] В колбу помещали бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (60 г, 0,15 моля) и охлаждали в бане лед/вода. Одной порцией добавляли DAST (325 мл, 2,5 моля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Полученный желтый раствор разбавляли с помощью DCM (1 л) и медленно добавляли к смеси лед/вода и твердого бикарбоната натрия при перемешивании верхним смесителем. Температура оставалась равной ниже 0°C и дополнительно добавляли бикарбонат натрия для поддержания pH 7-8. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 л). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью EtOAc/петролейный эфир). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Продукт бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат, получали в виде стеклообразного вещества (32,5 г, 51%); ^{1}H NMR (300 MHz, хлороформ-d) δ 7,89-7,64 (4H, m), 7,42-7,11 (5H, m), 5,15-5,03 (2H, m), 4,39-4,07 (3H, m), 3,83-3,66 (1H, m), 2,97-2,60 (2H, m), 2,56-2,31 (1H, m), 2,08-1,89 (1H, m), 1,05 (3H, d) в виде смеси изомеров.

[001143] Препаративную хиральную надкритическую жидкостную хроматографию (условия: Chiralpak®IC 5 мкм, CO_2/iPrOH 90/10, 230 нм) использовали для выделения одного энантиомера бензил-(3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата, (98,7% ee).

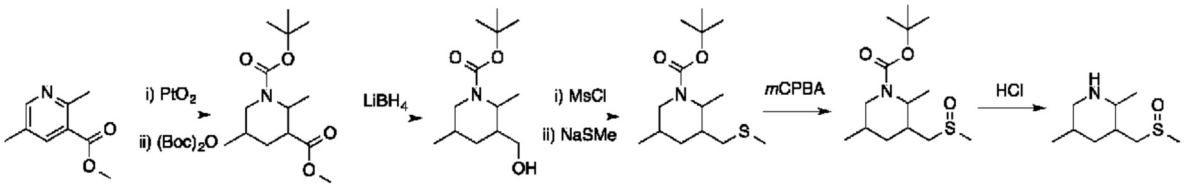
[001144] К суспензии бензил-(3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (9,6 г, 22,4 ммоля) в этаноле (144 мл) добавляли гидразингидрат (8,5 мл, 112 ммоля). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, затем ей давали охладиться до температуры окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и осадок промывали с помощью EtOH (×2). Фильтрат загружали в ионообменные картриджи (50 г×10). Картриджи промывали смесями MeOH/DCM (фильтраты отбрасывали), затем 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и концентрировали в вакууме (×2), затем обрабатывали гептаном и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло сушили в вакууме в течение ночи и получали продукт в виде твердого вещества (6,77 г), которое сразу использовали в следующей реакции; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48-7,17 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (ddt, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,41 (dd, 1H), 2,15-1,78

(m, 2H), 1,50 (s, 2H), 0,93 (d, 3H); MS m/z: 299 $(M+H)^+$.

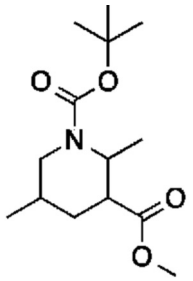
[001145] Бензил-(3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (6,6 г, 22 ммоля) растворяли в DCM (66 мл) и охлаждали в бане со льдом. Внутренняя температура достигала 3°C. При перемешивании добавляли Et_3N (3,4 мл, 24 ммоля). Метансульфонилхлорид (1,88 мл, 24 ммоля) добавляли в течение 5 мин с такой скоростью, чтобы внутренняя температура оставалась равной ниже 10°C. Через 30 мин баню со льдом удаляли. Раствор нагревали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (66 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (33 мл). Объединенные органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния; от 0 до 100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали белое твердое вещество (7,92 г; 95%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,31 (m, 5H), 7,31-7,19 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,18-3,94 (m, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 0,95 (d, 3H); MS m/z: 377 $(M+H)^+$.

[001146] К раствору бензил-(3S,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (7,54 г, 20 ммоля) в DCM (113 мл) добавляли Et_3N (8,38 мл, 60 ммоля), затем $Pd(OAc)_2$ (1,799 г, 8 ммоля). Et_3SiH (19,20 мл, 120 ммоля) добавляли в течение 5 мин. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем разделяли на 6 одинаковых порций и загружали в ионообменные картриджи (50 г). Картриджи промывали с помощью DCM, 1:1 MeOH:DCM и MeOH. Фильтраты отбрасывали. Картриджи промывали 2 М метанольным раствором аммиака. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM, затем переносили в MeOH (45 мл) и перемешивали с SPM32 (3-меркаптопропилэтилсульфид-диоксид кремния) в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали N-(((3S,5S)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (4,40 г, 91%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10 (t, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 4H), 2,79 (dtd, 1H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,13-1,78 (m, 2H), 0,89 (d, 3H); MS m/z: 243,0 $(M+H)^+$.

[001147] Синтез 178: 2,5-Диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин

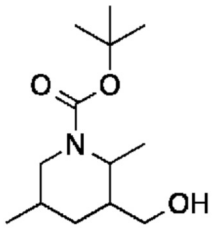


[001148] Стадия 1: 1-(трет-Бутил) 3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат



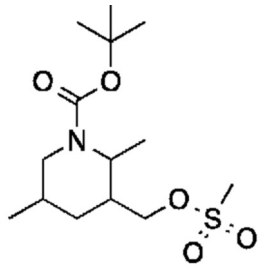
[001149] Смесь метил-2,5-диметилпиридин-3-карбоксилата (2,6 г, 15,74 ммоля) и PtO_2 (713 мг, 3,14 ммоля) в HCl (57 мл 3 М раствора в MeOH, 171,1 ммоля) перемешивали с подачей H_2 из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (27 мл) и последовательно добавляли триэтиламин (6,6 мл, 47,3 ммоля), DMAP (96 мг, 0,79 ммоля) и ди-трет-бутилдикарбонат (17,4 мл 1 М раствора в THF, 17,4 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и промывали раствором NH_4Cl, водой (1×), рассолом (1×), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-10% EtOAc-/петролейный эфир при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-(трет-бутил) 3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат (1,4 г, 33%) в виде бесцветного масла, содержащего смесь диастереоизомеров; ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-метанол) δ 4,80-4,62 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,71 (d, 3H), 2,71 (dq, 1H), 2,46 (dt, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,48 (q, 10H), 1,10-0,92 (m, 7H).

[001150] Стадия 2: трет-Бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат



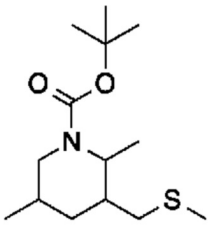
[001151] O1-трет-Бутил-O3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат (1400 мг, 5,16 ммоля) растворяли в THF (42 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли борогидрид лития (10,3 мл 2 М раствора в THF, 20,6 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 30 мин реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем реакцию останавливали водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические вещества сушили и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (1,25 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (400 MHz, метанол- d_4) δ 4,42-4,27 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,33 (dt, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,95-0,87 (m, 3H), 0,86-0,76 (m, 4H).

[001152] Стадия 3: трет-Бутил-2,5-диметил-3-(((метилсульфонил)окси)метил) пиперидин-1-карбоксилат



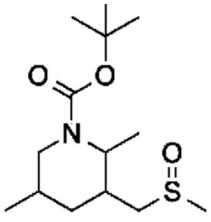
[001153] Метансульфонилхлорид (2,77 мл, 35,7 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (5,80 г, 23,8 ммоля) и триэтиламина (6,64 мл, 47,7 ммоля) в DCM (116 мл) и перемешивали при 0°C. Через 30 мин реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, перемешивали в течение 5 мин и затем слои разделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Органическую фазу выпаривали в вакууме и получали трет-бутил-2,5-диметил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (7,6 г), который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001154] Стадия 4: трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат



[001155] Тиометоксид натрия (9,939 г, 141,8 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-2,5-диметил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (7,6 г, 23,6 ммоля) в EtOH (99 мл), перемешивали при 0°C. После добавления охлаждение прекращали и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, при элюировании с помощью 0-12,5% MeOH в DCM в градиентном режиме) и получали трет-бутил-2,5-диметил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат (3,4 г, 66%) в виде бесцветного масла; ^1H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 4,53-4,43 (m, 1H), 3,86 (td, J=13,3, 4,4 Hz, 1H), 2,53-2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,10-0,99 (m, 4H), 0,93 (t, J=6,4 Hz, 3H).

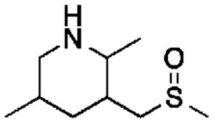
[001156] Стадия 5: трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



[001157] трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 7,31 ммоля) растворяли в DCM (73 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Порциями в течение 5 мин добавляли м-CPBA (1,80 г, 7,31 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 5 мин, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного

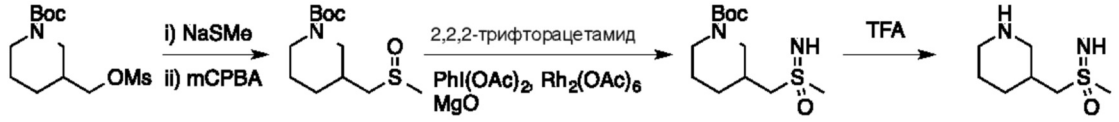
водного раствора тиосульфата натрия (40 мл) и перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×40 мл), фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

[001158] Стадия 6: 2,5-Диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин



[001159] трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 7,26 ммоля) растворяли в метаноле (36 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (9,1 мл, 36,3 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил) пиперидин (1,85 г, 97%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 190,1 $(M+H)^+$.

[001160] Синтез 179: Имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон



[001161] Тиометоксид натрия (4,06 г, 58 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (8,5 г, 29 ммоля) в EtOH (170 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, MeOH/DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали бледно-желтое масло (6,9 г).

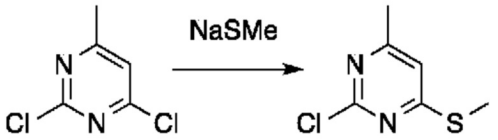
[001162] Это вещество растворяли в DCM (100 мл) и раствор охлаждали в бане со льдом. Порциями добавляли м-CPBA (6,93 г чистоты 70% мас./мас., 28 ммоля). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем подвергали распределению между DCM, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH при элюировании в градиентном режиме) и получали продукт в виде бесцветного масла.

[001163] трет-Бутил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 21,0 ммоля), 2,2,2-трифторацетамид (5,23 г, 46,3 ммоля), (диацетоксийодо)бензол (10,17 г, 31,6 ммоля) и оксид магния (3,39 г, 84,2 ммоля) растворяли в DCM (250 мл) и добавляли диацетокси(диацетоксиродио)родий (0,9 г, 2,04 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (50 мл) и воде (10 мл) и добавляли K_2CO_3 (17,44 г, 126,2 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем нагревали при 50°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в метаноле (5 мл) и смеси ацетонитрил/вода (3:1 смесь, 5 мл). Через 1,5 ч при 90°C смесь охлаждали, разбавляли в EtOAc и промывали рассолом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой

сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-((S-метилсульфонимидоил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (5,96 г) в виде масла янтарного цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

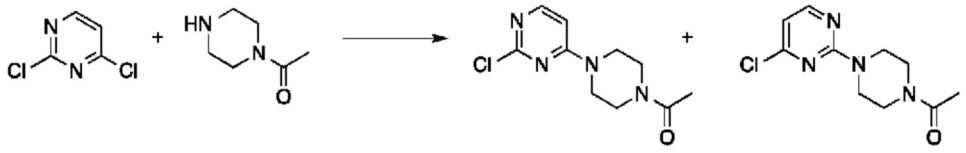
[001164] Раствор трет-бутил-3-[(метилсульфонимидоил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,17 ммоля) и TFA (1,67 мл, 21,71 ммоля) в DCM (3 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и остаток пропускали через картридж SCX-2. Продукт элюировали метанольным раствором аммиака и получали имино(метил)(пиперидин-3-илметил)-λ6-сульфанон (250 мг, 65%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 3,34-3,24 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60 (ddd, J=12,4, 11,5, 3,1 Hz, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,08 (ddtd, J=30,1, 10,9, 3,8, 1,8 Hz, 1H), 1,75 (dq, J=13,8, 3,3 Hz, 1H), 1,61 (dtq, J=13,6, 11,5, 3,8 Hz, 1H), 1,37 (dtd, J=12,8, 11,3, 3,9 Hz, 1H).

[001165] Синтез 180: 2-Хлор-4-метил-6-(метилтио)пиримидин



[001166] Тиометоксид натрия (6,4 мл 21%мас./об., 19,2 ммоля) добавляли к раствору 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (3,0 г, 18,4 ммоля) в THF (50 мл), перемешивали при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 100% этилацетата в петролейном эфире) давала 2-хлор-4-метил-6-(метилтио)пиримидин (2,40 г, 75%) в виде желтого твердого вещества; MS m/z: 175,0 $(M+H)^+$.

[001167] Синтез 181: 1-(4-(2-Хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он и 1-(4-(4-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



[001168] К раствору 1-пиперазин-1-илэтанона (1,72 г, 1,91 мл, 13,4 ммоля) и триэтиламина (1,43 г, 1,96 мл, 14,1 ммоля) в 1,2-диметоксиэтане (30,0 мл) добавляли 2,4-дихлорпиримидин (2,0 г, 13,4 ммоля) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 5-100% EtOAC в гексанах) и получали 2 продукта:

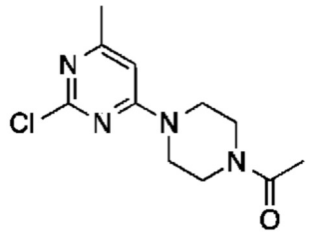
1-(4-(4-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (0,33 г, 10%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 1,80 (s, 3H).

1-(4-(2-Хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (1,23 г, 38%); ^{1}H NMR (400

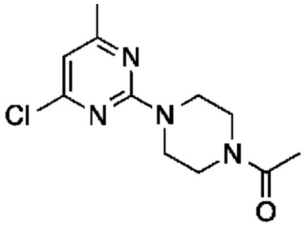
MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,2 Hz, 1H), 3,72-3,50 (m, 8H), 2,05 (s, 3H).

[001169] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 181:

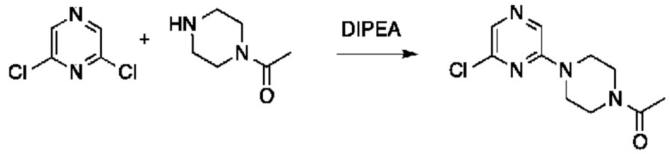
1-(4-(2-Хлор-6-метилпиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



1-(4-(4-Хлор-6-метилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.



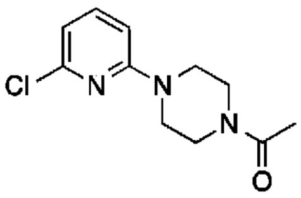
[001170] Синтез 182: 1-(4-(6-Хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он



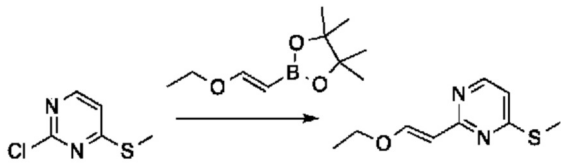
[001171] 2,6-Дихлорпиразин (500 мг, 3,36 ммоля), 1-пиперазин-1-илэтанон (860 мг, 953 мкл, 6,71 ммоля) и DIPEA (1,75 мл, 10,1 ммоля) смешивали и нагревали при 130°C в течение ночи в герметизированной пробирке. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, затем подвергали распределению между EtOAc и водой, слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании в градиентном режиме с помощью 0-10% метанола в DCM) давала 1-(4-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (790 мг, 98%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 3,64 (td, J=4,7, 2,9 Hz, 2H), 3,57 (d, J=6,2 Hz, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,70 (t, J=0,8 Hz, 1H), 2,18 (t, J=8,1 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 1 H).

[001172] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной использованной в синтезе 182:

1-(4-(6-Хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.



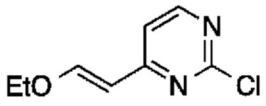
[001173] Синтез 183: (E)-2-(2-Этоксивинил)-4-(метилтио)пиримидин



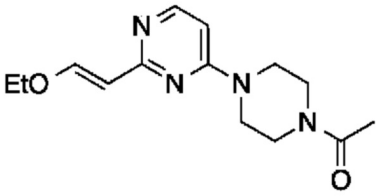
[001174] К суспензии 2-хлор-4-(метилтио)пиримидина (56,1 г, 349,3 ммоля) и 2 М водного раствора Na_2CO_3 (524 мл, 1,05 моля) в 1,2-диметоксиэтане (730 мл) добавляли 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (76,1 г, 384 ммоля). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (20,2 г, 17,5 ммоля) и смесь дегазировали. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подвергали распределению между EtOAc (1,1 л) и водой (560 мл). Органический слой промывали водой (2×560 мл), объединенные органические слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc (280 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (×1), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 25% EtOAc/ петролейный эфир) и получали (E)-2-(2-этоксивинил)-4-(метилтио)пиримидин в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества (62,4 г, 91%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,18 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=12,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J=12,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H); ES+ [M+H]= 197,1.

[001175] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 183:

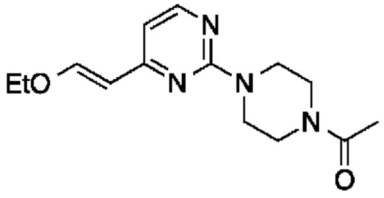
(E)-2-Хлор-4-(2-этоксивинил)пиримидин;



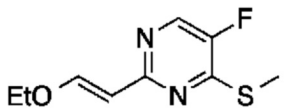
(E)-1-(4-(2-(2-Этоксивинил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



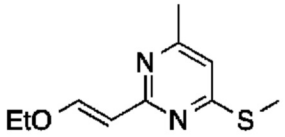
(E)-1-(4-(4-(2-Этоксивинил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



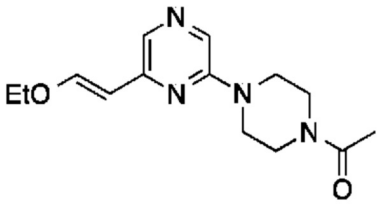
(E)-2-(2-Этоксивинил)-5-фтор-4-(метилтио)пиримидин;



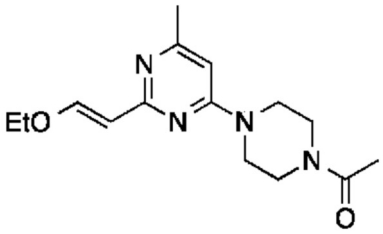
(E)-2-(2-Этоксивинил)-4-метил-6-(метилтио)пиримидин;



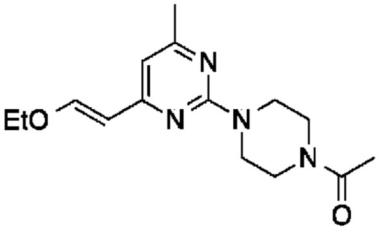
(E)-1-(4-(6-(2-Этоксивинил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



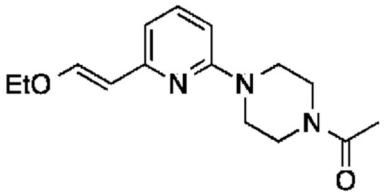
(E)-1-(4-(2-(2-этоксивинил)-6-метилпиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



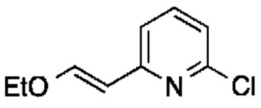
(E)-1-(4-(4-(2-этоксивинил)-6-метилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



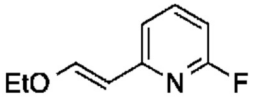
(E)-1-(4-(6-(2-Этоксивинил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он;



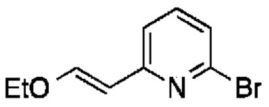
(E)-2-Хлор-6-(2-этоксивинил)пиридин;



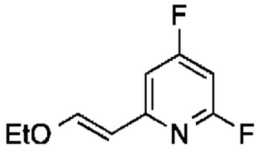
(E)-2-(2-этоксивинил)-6-фторпиридин;



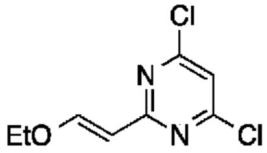
(E)-2-Бром-6-(2-этоксивинил)пиридин;



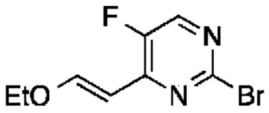
(E)-2-(2-Этоксивинил)-4,6-дифторпиридин;



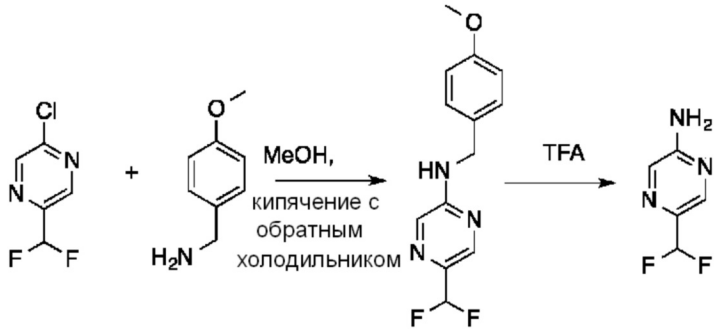
(E)-4,6-Дихлор-2-(2-этоксивинил)пиримидин;



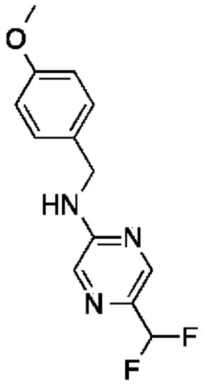
(E)-2-Бром-4-(2-этоксивинил)-5-фторпиримидин.



[001176] Синтез 184: 5-(Дифторметил)пиразин-2-амин



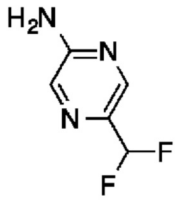
[001177] Стадия 1: 5-(Дифторметил)-N-(4-метоксибензил)пиразин-2-амин



[001178] (4-Метоксифенил)метанамин (35 мл, 267,9 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору 2-хлор-5-(дифторметил)пиразина (17,4 г, 105,7 ммоля) в THF (174 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Полученную желтую суспензию охлаждали до температуры окружающей среды, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Водную фазу удаляли и органические вещества дополнительно промывали водой (2×), рассолом (1×), сушили ($MgSO_4$),

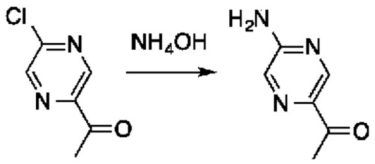
фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 30% EtOAc/петролейный эфир) и получали 5-(дифторметил)-N-[(4-метоксифенил)метил] пиразин-2-амин в виде белого твердого вещества, (17,7 г, 63%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (q, J=1,3 Hz, 1H), 8,04 (t, J=5,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,84 (t, J=54,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -113,02; ES+ [M+H]= 266,2.

[001179] Стадия 2: 5-(Дифторметил)пиразин-2-амин



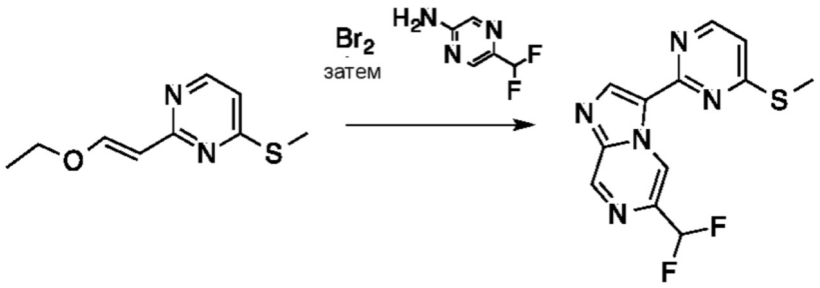
[001180] Раствор 5-(дифторметил)-N-[(4-метоксифенил)метил]пиразин-2-амина (17,7 г, 66,7 ммоля) в TFA (130 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и дополнительно сушили. Полученное оранжевое твердое вещество растворяли в DCM и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ медленно добавляли до установления pH раствора, равного 8. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 50% EtOAc/петролейный эфир) и получали 5-(дифторметил)пиразин-2-амин в виде бледно-желтого твердого вещества (7,5 г, 77%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (q, J=1,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,82 (t, J=55,0 Hz, 1H); ES+ [M+H]= 146,0.

[001181] Синтез 185: 1-(5-Аминопиразин-2-ил)этан-1-он



[001182] Раствор гидроксида аммония (224 мг, 249 мкл, 6,39 ммоля) добавляли к раствору 1-(5-хлорпиразин-2-ил)этанона (50 мг, 0,3193 ммоля) в THF (1 мл) и смесь нагревали в сосуде для микроволновой печи при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток растирали с минимальным количеством EtOAc и твердое вещество сушили в вакууме и получали 1-(5-аминопиразин-2-ил)этан-1-он (31 мг, 71%); ES+ [M+H]= 138,1.

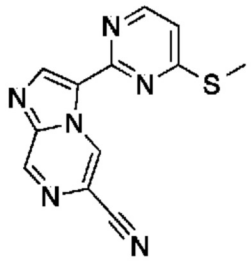
[001183] Синтез 186: 6-(Дифторметил)-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин



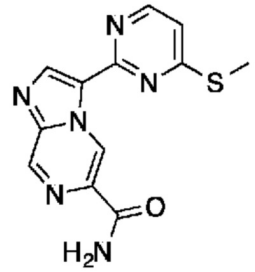
[001184] N-Бромсукцинимид (570 мг, 3,20 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору (E)-2-(2-этоксивинил)-4-(метилтио)пиримидина (630 мг, 3,21 ммоля) в диоксане (10 мл) и воде (3,75 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Добавляли 5-(дифторметил)пиразин-2-амин (460 мг, 3,170 ммоля) в диоксане (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем медленно добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), затем воду (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и полученный осадок отделяли фильтрованием, промывали водой. Твердое вещество переносили в DCM, пропускали через картридж для разделения фаз для удаления воды и концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин в виде коричневого твердого вещества (734 мг, 79%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05-10,04 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J= 54,5 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -116,13.

[001185] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 186:

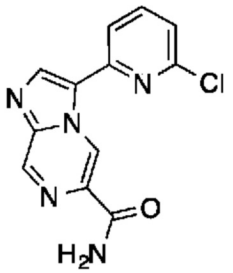
3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил;



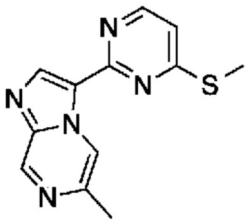
3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид;



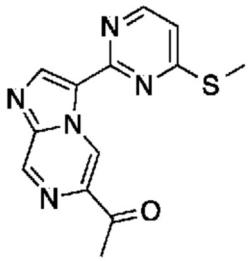
3-(6-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид;



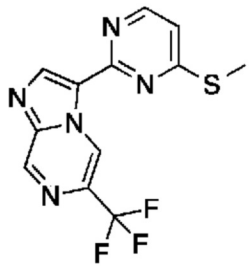
6-Метил-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



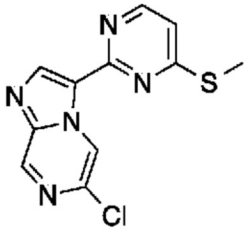
1-(3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)этан-1-он;



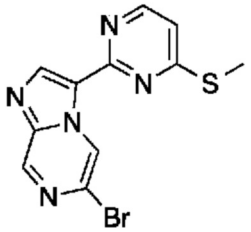
3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



6-Хлор-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



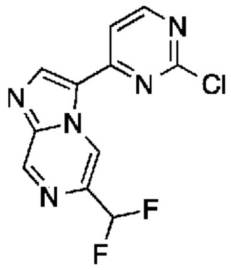
6-Бром-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



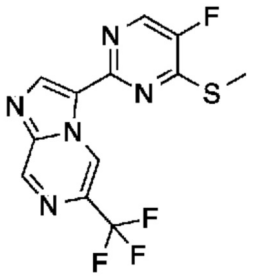
3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



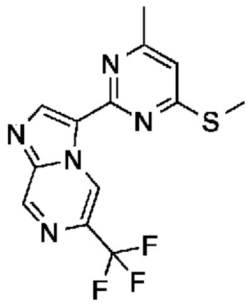
3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



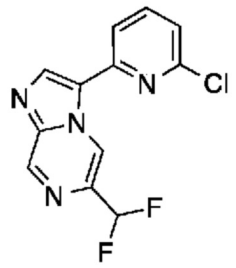
3-(5-Фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



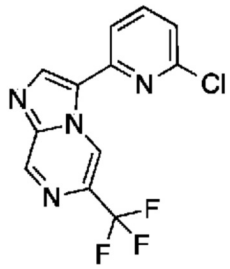
3-(4-Метил-6-(метилтио)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



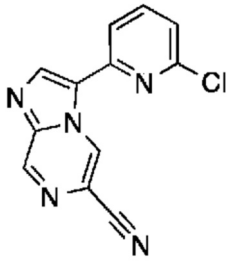
3-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



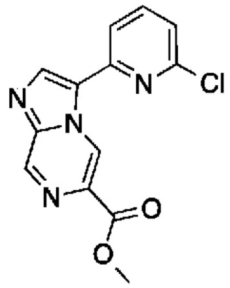
3-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



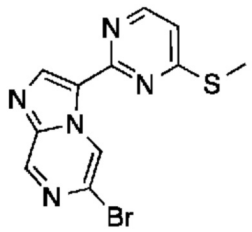
3-(6-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил;



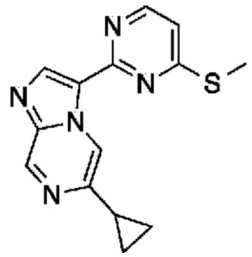
Метил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилат;



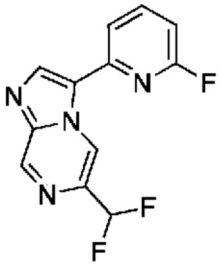
6-Бром-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



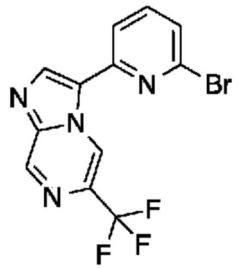
6-Циклопропил-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



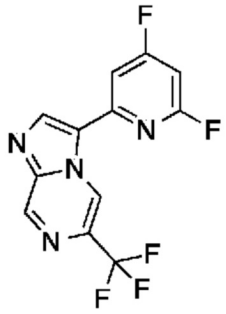
6-(Дифторметил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



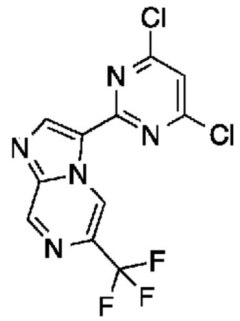
3-(6-Бромпиридин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



3-(4,6-Дифторпиридин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;

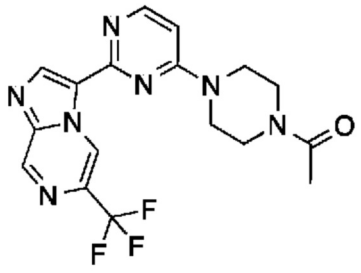


3-(4,6-Дихлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин.

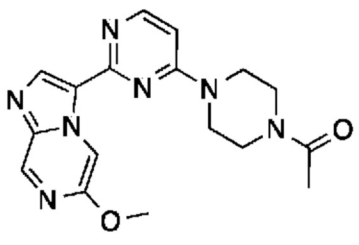


[001186] Следующие конечные соединения также получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 186:

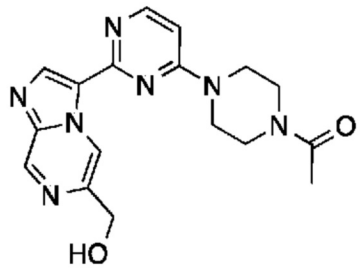
1-(4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-24;



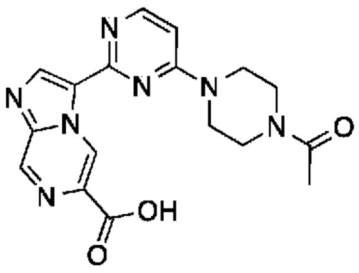
1-(4-(2-(6-Метоксиимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-25;



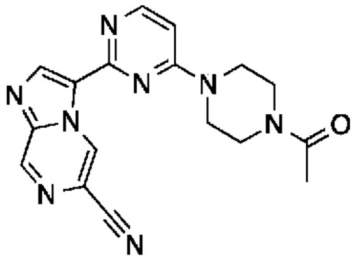
1-(4-(2-(6-(Гидроксиметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-26;



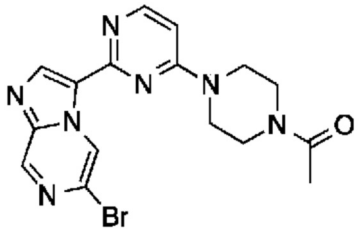
3-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоновая кислота IV-30;



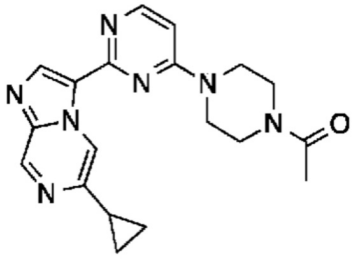
3-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-31;



1-(4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-32;

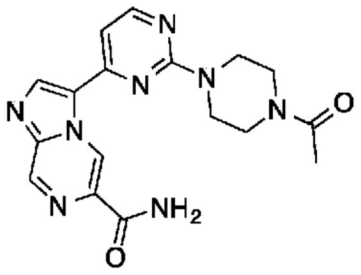


1-(4-(2-(6-Циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-33;

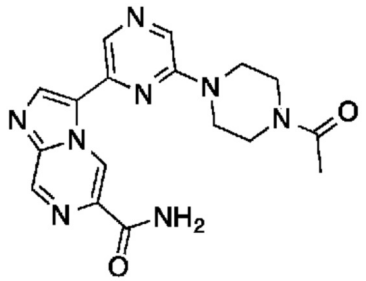


3-(2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

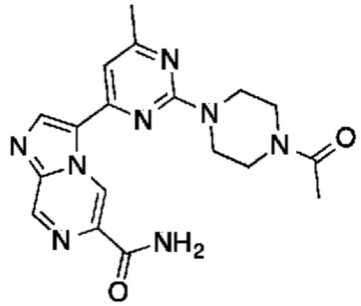
IV-182;



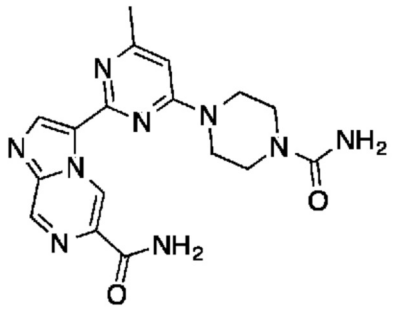
3-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-183;



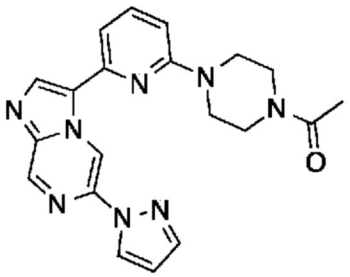
3-(2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-188;



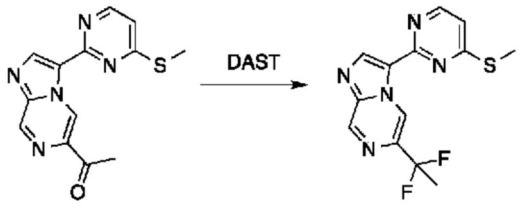
3-(4-(4-Carbamoylpiperazin-1-ил)-6-метилпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-196;



1-(4-(6-(6-(1H-Пиразол-1-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-209.

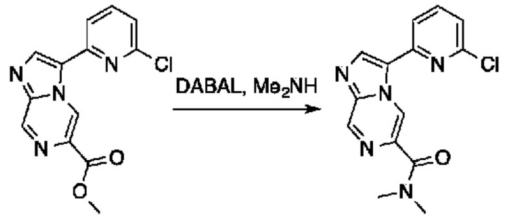


[001187] Синтез 187: 6-(1,1-Дифторэтил)-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин



[001188] DAST (297 мг, 243 мкл, 1,84 ммоля) добавляли к раствору 1-(3-(4-(метилтио) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)этан-1-она (35 мг, 0,12 ммоля) в DCM (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли 3 порции DAST (по 297 мг, 243 мкл, 1,84 ммоля) с интервалами в 24 ч и реакционную смесь перемешивали в течение еще 7 дней после завершения добавления. Реакцию останавливали путем добавления смеси насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и льда и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 6-(1,1-дифторэтил)-3-(4-(метилтио) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (37 мг, 98%), который использовали без какой-либо дополнительной очистки; ES+ [M+H]= 308,2.

[001189] Синтез 188: 3-(6-Хлорпиридин-2-ил)-N, N-диметилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид

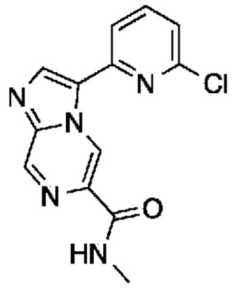


[001190] N-Метилметанамин (138 мкл 2 М, 0,28 ммоля) и DABAL (56,5 мг, 0,22 ммоля) добавляли к раствору метил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксилата (53 мг, 0,18 ммоля) в THF (1 мл) и реакционную смесь нагревали при 130°C в микроволновой печи в течение 10 мин. Реакцию останавливали, по каплям добавляя DMSO и воду, затем сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 3-(6-хлорпиридин-2-ил)-N, N-диметилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид (15 мг, 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (dd, J=7,8, 0,7 Hz, 1H), 8,05 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=7,9, 0,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J=19,8 Hz, 6H).

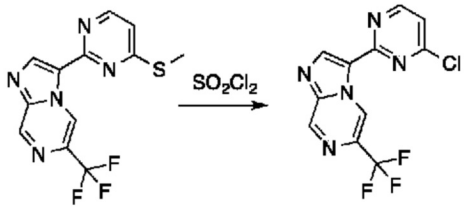
[001191] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной

использованной в синтезе 188:

3-(6-Хлорпиридин-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид;



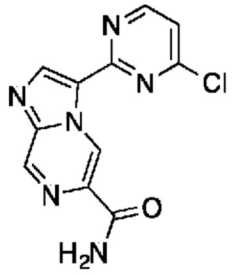
[001192] Синтез 189: 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



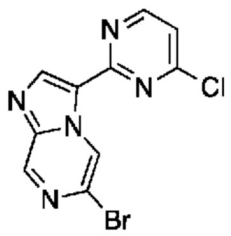
[001193] 3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (3 г, 9,6 ммоля) суспендировали в MeCN (51 мл) и концентрированную добавляли HCl (1,52 г 37%мас./мас., 844 мкл 37%мас./мас., 15,4 ммоля).К суспензии добавляли сульфурилхлорид (5,2 г, 3,12 мл, 38,6 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Реакцию останавливали путем добавления охлажденной льдом воды (90 мл) и полученный осадок собирали фильтрованием и получали 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин в виде бледно-желтого порошкообразного вещества (2,85 г, 99%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,46 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,02 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,74 (d, J=5,4 Hz, 1H).

[001194] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 189:

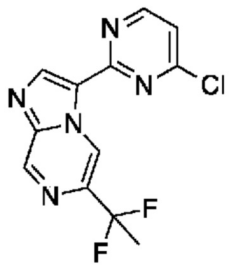
3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид;



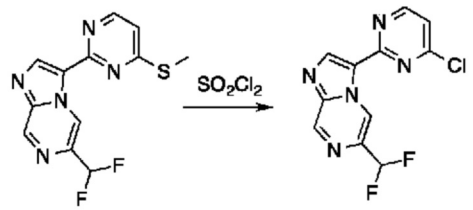
6-Бром-3-(4-хлорпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(1,1-дифторэтил)имидазо[1,2-a]пиразин.



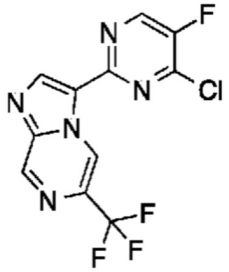
[001195] Синтез 190: 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



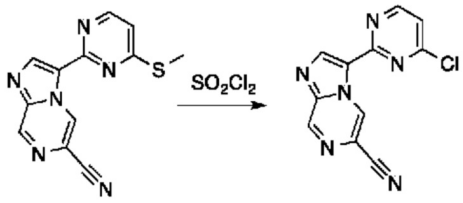
[001196] 6-(Дифторметил)-3-(4-(метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (5,7 г, 19,4 ммоля) суспендировали в MeCN (100 мл) и добавляли концентрированную HCl (3,0 г 37%мас./мас., 1,7 мл 37%мас./мас., 31,1 ммоля). Медленно добавляли сульфурилхлорид (6,3 мл, 77,8 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Полученный раствор медленно выливали в воду со льдом (170 мл) при охлаждении в наружной бане лед/вода и полученную кремовую суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме в течение 30 мин. Твердое вещество (еще влажное) перемешивали в виде суспензии в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (50 мл) в течение 30 мин, затем твердое вещество собирали фильтрованием, промывали большими количествами воды и сушили в вакууме в течение 1 ч при температуре окружающей среды и затем в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение ночи и получали 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин в виде бежевого твердого вещества (4,7 г, 86%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (q, J=1,4 Hz, 1H), 9,39 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,69 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=54,4 Hz, 1H); 19F NMR (470MHz, DMSO-d_6) -115,98; ES+ [M+H]= 283,9.

[001197] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной использованной в синтезе 190:

3-(4-Хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин.



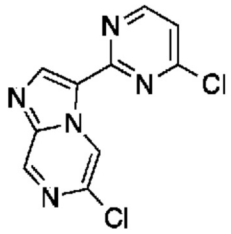
[001198] Синтез 191: 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил



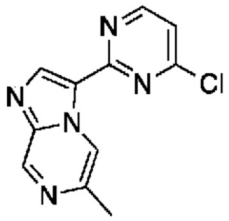
[001199] 3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил (500 мг, 1,86 ммоля) суспендировали в MeCN (8,5 мл) и добавляли концентрированную HCl (293 мг 37%мас./мас., 163 мкл 37%мас./мас., 2,98 ммоля). Добавляли сульфурилхлорид (1,76 г, 1,06 мл, 13,1 ммоля) и реакционную смесь энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (19 мл), затем воду (28 мл) и полученный коричневый осадок собирали фильтрованием и сушили и получали 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил в виде коричневого порошкообразного вещества (393 мг, 82%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,41 (d, J=1. 4 Hz, 1H), 9,01 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,74 (d, J=5. 4 Hz, 1H).

[001200] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в синтезе 191:

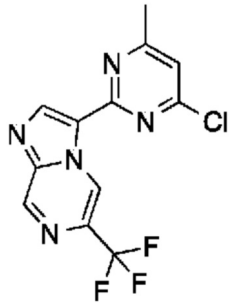
6-Хлор-3-(4-хлорпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



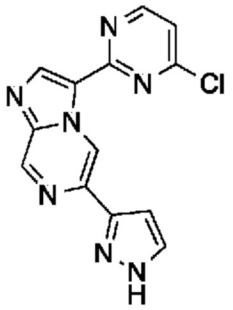
3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-метилимидазо[1,2-a]пиразин;



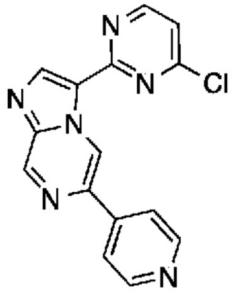
3-(4-Хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;



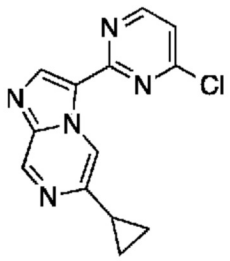
3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



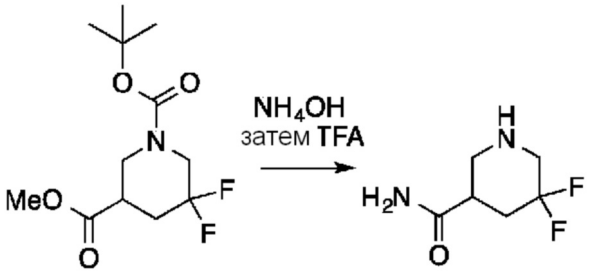
3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;



3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин;

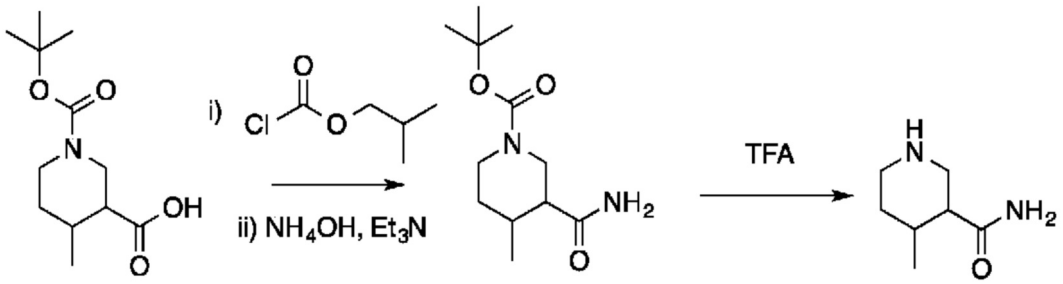


[001201] Синтез 192: 5,5-Дифторпиперидин-3-карбоксамид



[001202] 1-(трет-Бутил) 3-метил-5,5-дифторпиперидин-1,3-дикарбоксилат (100 мг, 0,358 ммоля) растворяли в гидроксиде аммония (255,6 мг, 284,0 мкл, 7,294 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 70°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь перемешивали 70°C в течение 16 ч за взрывозащитным экраном. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и полученную смесь концентрировали в вакууме и затем растворяли в DCM (5 мл) и обрабатывали с помощью TFA (200 мкл, 2,596 ммоля) и перемешивали в течение 3 ч. Неочищенное вещество после этого сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001203] Синтез 193: 4-Метилпиперидин-3-карбоксамид



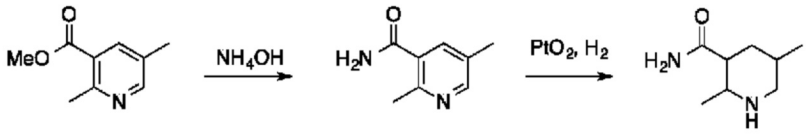
[001204] Стадия 1: трет-Бутил-3-карбамоил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

[001205] При перемешивании к раствору 1-трет-бутоксикарбонил-4-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (227 мг, 0,9330 ммоля) в THF (1,8 мл) добавляли Et_3N (113,3 мг, 156 мкл, 1,120 ммоля) и затем смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли изобутилхлорформиат (146,5 мг, 139 мкл, 1,073 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли NH_4OH (2,616 г, 2,907 мл, 18,66 ммоля) при такой же температуре и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли воду (5 мл) и смесь трижды экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-3-карбамоил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки при допущении о количественном выходе; MS m/z: 243 $(M+H)^+$.

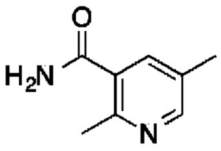
[001206] Стадия 2: 4-Метилпиперидин-3-карбоксамид

[001207] В круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-карбамоил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (226 мг, 0,933 ммоля) в DCM (1,9 мл). Затем добавляли TFA (2,127 г, 1,437 мл, 18,65 ммоля) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Неочищенную смесь загружали в предварительно промытую метанолом колонку SCX, промывали метанолом и экстрагировали метанольным раствором аммиака. Затем объединенные аммиачные экстракты концентрировали при пониженном давлении и получали 4-метилпиперидин-3-карбоксамид, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 143 $(M+H)^+$

[001208] Синтез 194: 2,5-Диметилпиперидин-3-карбоксамид



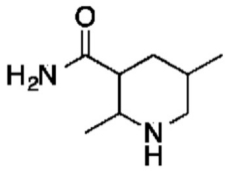
[001209] Стадия 1: 2,5-Диметилникотинамид



[001210] Метил-2,5-диметилпиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,6054 ммоля) растворяли в гидроксиде аммония (480 мкл, 12,33 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 70°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч за взрывозащитным экраном. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали

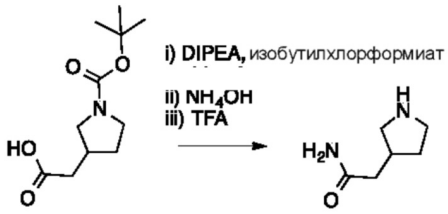
до температуры окружающей среды и за это время оранжевый раствор превращался в густую суспензию бледно-желтого твердого вещества. Этот осадок собирали фильтрованием и промывали водой. Фильтрат выпаривали досуха и получали 2,5-диметилпиридин-3-карбоксамид (99 мг, количественный выход), который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 151,0 $(M+H)^+$.

[001211] Стадия 2: 2,5-Диметилпиперидин-3-карбоксамид



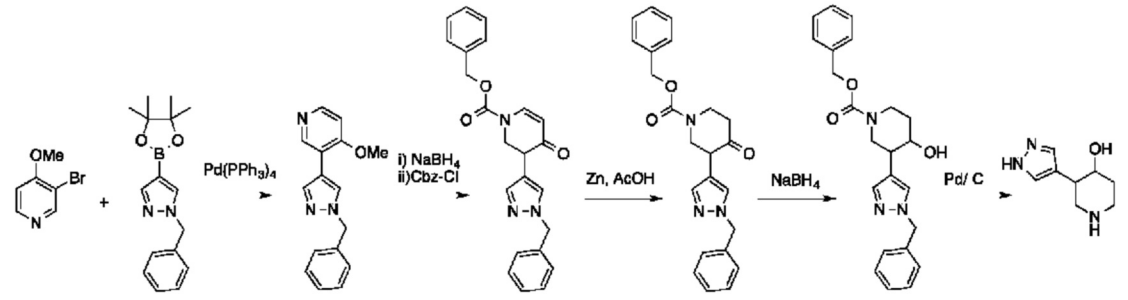
[001212] 2,5-Диметилпиридин-3-карбоксамид (99 мг, 0,6592 ммоля) и PtO_2 (30,4 мг, 0,134 ммоля) смешивали и растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли HCl (1,1 мл 3 М, 3,296 ммоля). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение 1,5 ч, затем пропускали через целит и фильтрат выпаривали и получали 2,5-диметилпиперидин-3-карбоксамид (дигидрохлорид) (150 мг, 99%) в виде смеси диастереоизомеров (отношение 3:1); MS m/z 157,0 $(M+H)^+$.

[001213] Синтез 195: 2-(Пирролидин-3-ил)ацетамид

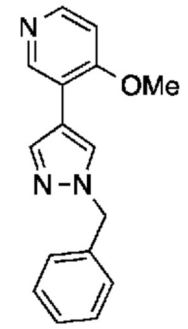


[001214] 2-(1-трет-Бутоксикарбонилпирролидин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,44 ммоля) растворяли в THF (2 мл) в атмосфере N_2 и добавляли DIPEA (304 мкл, 1,75 ммоля). Раствор охлаждали в бане со льдом и медленно добавляли изобутилхлорформиат (62 мкл, 0,48 ммоля). После перемешивания в течение 1 ч к мутному раствору добавляли NH_4OH (440 мкл 28%мас./мас., 6,51 ммоля). Полученный прозрачный раствор перемешивали в течение еще 1 ч и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт в виде бледно-желтого масла (140 мг). Этот остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (500 мкл, 6,49 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем выпаривали в вакууме и получали 2-пирролидин-3-илацетамид (60 мг, 57%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки; MS m/z 129,0 $(M+1)^+$.

[001215] Синтез 196: 3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-4-ол

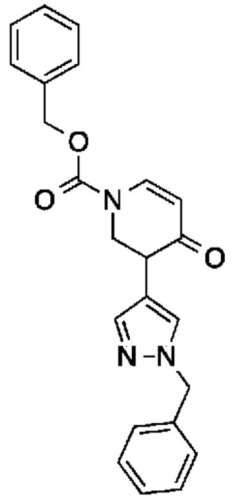


[001216] Стадия 1: 3-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиридин



[001217] К раствору 3-бром-4-метоксипиридина (1,5 г, 7,98 ммоля) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (2,50 г, 8,80 ммоля), $Pd(PPh_3)_4$ (480 мг, 0,42 ммоля) и Na_2CO_3 (12 мл 2 М, 24,00 ммоля). Смесь дегазировали (3× цикла вакуум/азот) и перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли смесью EtOAc/рассол. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (×1), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc/ петролейный эфир, введенной в DCM) и получали 3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-метоксипиридин (1,85 г, 87%) в виде кремового полужидкого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,34 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,10 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); MS m/z 266,5 $(M+H)^+$.

[001218] Стадия 2: Бензил-3-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



[001219] К суспензии 3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-метоксипиридина (500 мг, 1,89 ммоля) в MeOH (7 мл) добавляли борогидрид натрия (80 мг, 2,12 ммоля) при - 78°C. После перемешивания в течение 15 мин по каплям добавляли раствор бензилхлорформиата (300 мкл, 2,10 ммоля) в Et_2O (0,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 1,5 ч, добавляли воду (3 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 2,5 ч смесь разбавляли водой (с добавлением рассола для содействия разделению) и экстрагировали с помощью

EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (×3), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 50% EtOAc/петролейный эфир, введенной в DCM) и получали:

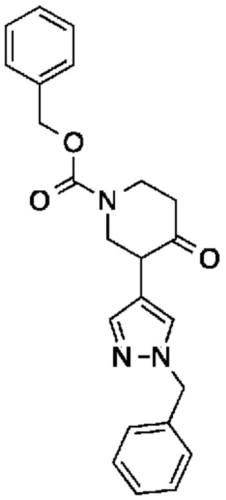
Бензил-5-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилат (115,3 мг, 16%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J=4,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,43-7,27 (m, 6H), 7,24-7,21 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,04-4,01 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H); MS m/z 388,3 $(M+H)^+$.

и

Бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилат (264,2 мг, 36%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44-7,26 (m, 9H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,32-5,24 (m, 5H), 4,12 (qd, J=13,3, 6,7 Hz, 2H), 3,71 (dd, J=7,9, 5,4 Hz, 1H); MS m/z 388,3 $(M+H)^+$.

Их объединяли со смешанными фракциями и получали полное выделенное количество, равное 551,9 мг (74%) в виде смеси 65:35 бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилат:бензил-5-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилат.

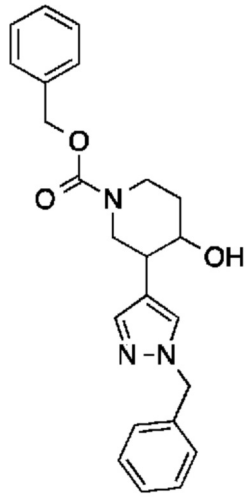
[001220] Стадия 3: Бензил-3-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



[001221] Раствор 35:65 смеси бензил-5-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилата и бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилата (550 мг, 1,420 ммоля) в уксусной кислоте (15 мл) энергично перемешивали и одной порцией добавляли цинк (1,4 г, 21,40 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 93 ч, фильтровали через целит, промывали с помощью DCM и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 50% EtOAc/петролейный эфир, введенной в DCM) и получали бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (230,1 мг, 42%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44-7,27 (m, 10H), 7,23-7,18 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,80 (dd, J=10,1, 5,7 Hz, 1H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,64-2,40 (m, 2H); MS m/z 390,3 $(M+H)^+$.

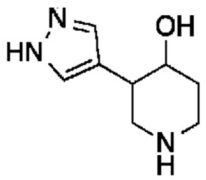
[001222] Стадия 4: Бензил-3-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-4-гидроксипиперидин-1-

карбоксилат



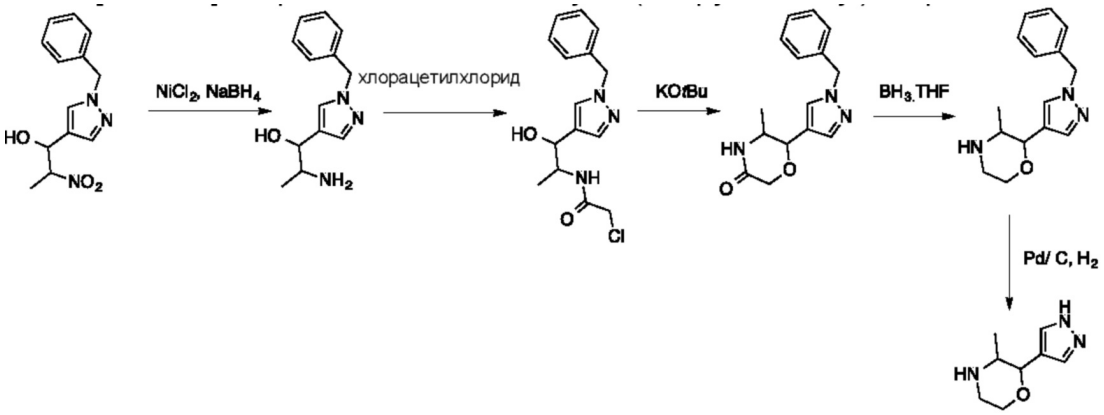
[001223] К раствору бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,59 ммоля) в метаноле (10 мл) добавляли борогидрид натрия (45 мг, 1,19 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Добавляли еще порцию борогидрида натрия (25 мг, 0,66 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (×3). Объединенные органические экстракты промывали водой (×1), рассолом (×1), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью от 0 до 100% EtOAc/петролейный эфир, введенной в DCM) и получали бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (171,5 мг, 74%) в виде бесцветного масла; MS m/z 392,4 $(M+H)^+$.

[001224] Стадия 5: 3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-4-ол

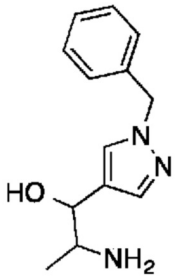


[001225] Смесь бензил-3-(1-бензилпиразол-4-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,43 ммоля), Pd на C, влажного, Degussa (70 мг 10%мас./мас., 0,066 ммоля) и концентрированной HCl (240 мкл 12 М, 2,88 ммоля) в метаноле (10 мл) помещали в атмосферу H_2 и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, промывали метанолом и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с метанолом (×3) и диэтиловым эфиром (×3) и получали 3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-4-ол (гидрохлорид) (88,45 мг, 100%) в виде бежевого твердого вещества, которое сразу использовали при допущении о 100% выходе и чистоте; MS m/z 168,1 $(M+H)^+$.

[001226] Синтез 197: 3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин

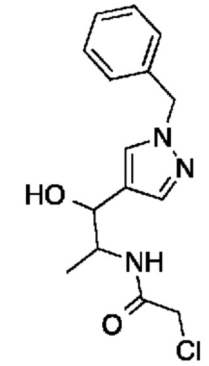


[001227] Стадия 1: 2-Амино-1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)пропан-1-ол



[001228] Борогидрид натрия (6,82 г, 7,22 мл, 180,2 ммоля) в течение 15 мин добавляли к раствору 1-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-нитропропан-1-ол (11,85 г, 45,35 ммоля) и гексагидрата дихлорида никеля (10,77 г, 45,33 ммоля) в метаноле (225 мл) при 0°C. После добавления борогидрида натрия первоначально зеленый раствор становился темно-зелено/черным. После добавления раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакцию останавливали путем добавления воды, затем 1 M HCl и перемешивали в течение 30 мин. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в метаноле и получали зеленый раствор и белое твердое вещество. Суспензию фильтровали и фильтрат пропускали через картридж SCX-2 (3×50 г), промывали с помощью MeCN/MeOH и экстрагировали с помощью 2 M NH_3/MeOH. Аммиачные экстракты концентрировали в вакууме и получали 1,95 г вещества. Водный слой подкисляли и концентрировали. Затем концентрированный остаток повторно растворяли в MeCN/H_2O и лиофилизировали. Это давало 2-амино-1-(1-бензилпиразол-4-ил)пропан-1-ол (гидрохлорид) в виде почти белого твердого вещества (7,26 г). Его сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

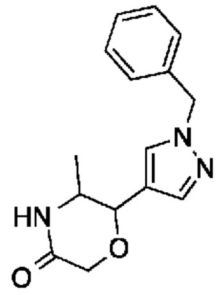
[001229] Стадия 2: N-(1-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-хлорацетамид



[001230] 2-Хлорацетилхлорид (примерно 952,2 мг, 670,6 мкл, 8,431 ммоля) по каплям

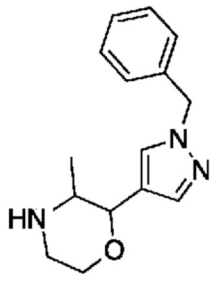
добавляли к раствору 2-амино-1-(1-бензилпиразол-4-ил)пропан-1-ола (1,95 г, 8,431 ммоля) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,417 г, 1,910 мл, 10,96 ммоля) в DCM (84 мл) при 0°C. После добавления образовывалась оранжевая окраска. Полученный раствор нагревали до температуры окружающей среды в течение 10 мин. Через 1 ч реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали N-(1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-1-гидроксипропан-2-ил)-2-хлорацетамид в виде коричневого масла (2,25 г, 86%); MS m/z 308,1 $(M+H)^+$.

[001231] Стадия 3: 6-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилморфолин-3-он



[001232] N-[2-(1-Бензилпиразол-4-ил)-2-гидрокси-1-метилэтил]-2-хлорацетамид (2,25 г, 7,311 ммоля) и KOtBu (984,4 мг, 8,773 ммоля) перемешивали при 0°C в THF (48 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 15 мин и затем перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и органические вещества экстрагировали с помощью EtOAc, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилморфолин-3-он в виде оранжевого масла. Вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/петролейный эфир, затем 0-10% MeOH/DCM) и получали 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метилморфолин-3-он (1,55 г, 78%) в виде оранжевого вспененного вещества; MS m/z 272,2 $(M+H)^+$.

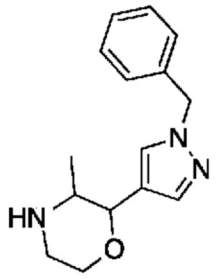
[001233] Стадия 4: 2-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилморфолин



[001234] Комплекс боран-тетрагидрофуран (28,56 мл 1 M, 28,56 ммоля) осторожно добавляли к раствору 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метилморфолин-3-она (1,55 г, 5,713 ммоля) в THF (23 мл) при 0°C. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию осторожно останавливали метанолом до прекращения выделения газа. Затем добавляли концентрированную HCl (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь пропускали через картридж SCX-2 (25 г), промывали с помощью MeCN/MeOH и продукт экстрагировали с помощью 2 M NH_3/MeOH. Фракции продукта концентрировали в вакууме и получали 2-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метилморфолин

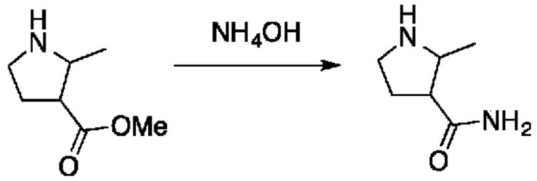
(0,98 г, 67%) в виде бледно-желтого масла; MS m/z 258,2 $(M+H)^+$.

[001235] Стадия 5: 3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин



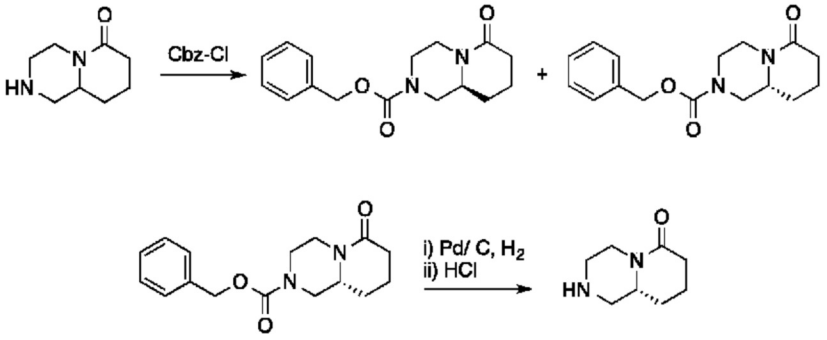
[001236] 2-(1-Бензилпиразол-4-ил)-3-метилморфолин (1,1 г, 4,275 ммоля), Pd на C, влажный, Degussa (439,9 мг 10%мас./мас., 0,413 ммоля) и концентрированную HCl (2 мл 12 M, 24,00 ммоля) переносили в метанол (16,5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч в атмосфере H_2. Катализатор отфильтровывали через целит и частично концентрировали. Неочищенную смесь загружали в предварительно промытую метанолом колонку SCX, промывали метанолом и экстрагировали метанольным раствором аммиака. Аммиачные экстракты концентрировали при пониженном давлении и получали 3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (720 мг, 76%), который сразу использовали на следующей стадии.

[001237] Синтез 198: 2-Метилпирролидин-3-карбоксамид

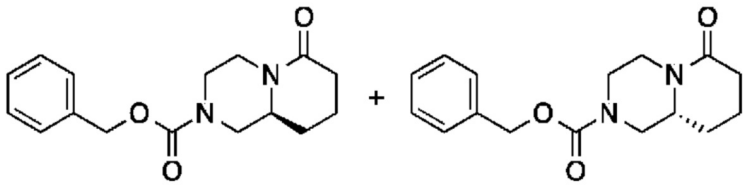


[001238] Метил-2-метилпирролидин-3-карбоксилат (100 мг, 0,698 ммоля) растворяли в гидроксиде аммония (500 мкл, 12,84 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 70°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч за взрывозащитным экраном. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем концентрировали досуха и получали 2-метилпирролидин-3-карбоксамид в виде желтого остатка, который сразу использовали без дополнительной очистки; MS m/z 129,1 $(M+H)^+$.

[001239] Синтез 199: (S)-Октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиразин-6-он

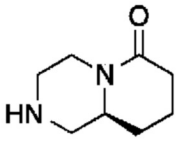


[001240] Стадия 1: Бензил-(S)-6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат и бензил-(R)-6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат



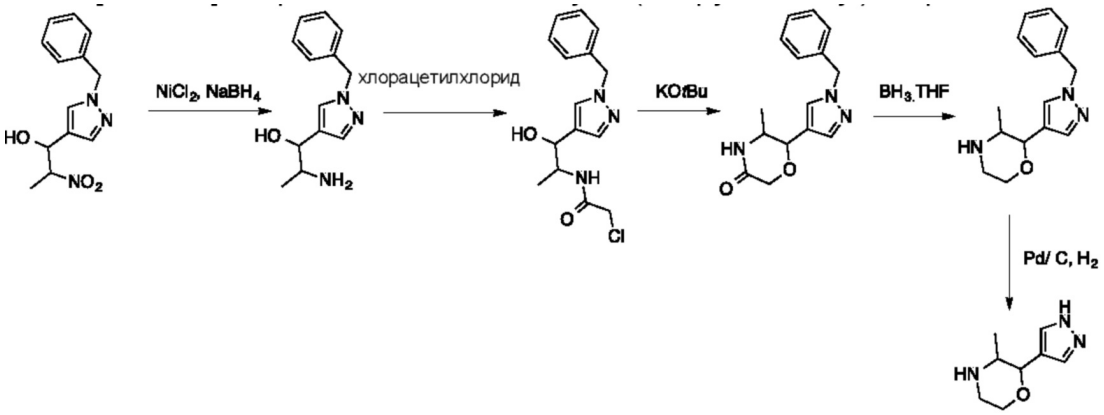
[001241] Бензилхлорформиат (2,4 мл, 16,81 ммоля) при перемешивании по каплям добавляли к раствору 1,2,3,4,7,8,9,9a-октагидропиридо[1,2-a]пиразин-6-она (гидрохлорида) (2,1 г, 11,01 ммоля) и DIPEA (4,2 мл, 24,11 ммоля) в DCM (20 мл) при 0°C и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl, добавляли воду для растворения полученного осадка и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 50-100% EtOAc/петролейный эфир, загружали сухим) и получали рацемическое соединение в виде белого твердого вещества (2,69 г, 84%). Разделение посредством SFC (LuxCel2, 30% MeOH, 0,2% DMIPA) давало разделенные изомеры бензил-(9aS)-6-оксо-3,4,7,8,9,9a-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (пик 1, 1,09 г, выход 34,3%, 98% ee) и бензил-(9aR)-6-оксо-3,4,7,8,9,9a-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (пик 2, 1,12 г, выход 35%, 98,4% ee) в виде бесцветных масел.

[001242] Стадия 2: (S)-Октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиразин-6-он

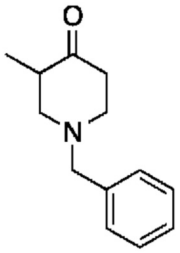


[001243] Pd на C, влажный, Degussa (110 мг 10%мас./мас., 0,103 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору бензил-6-оксо-3,4,7,8,9,9a-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-карбоксилата (1,09 г, 3,780 ммоля) в метаноле (7,5 мл)/EtOAc (7,5 мл) и реакционную смесь помещали в атмосферу H_2. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, затем катализатор удаляли фильтрованием и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в DCM (15 мл) и добавляли хлорид водорода (1,3 мл 4 M, 5,20 ммоля). Растворитель удаляли в вакууме и получали (9aS)-1,2,3,4,7,8,9,9a-октагидропиридо[1,2-a]пиразин-6-он (гидрохлорид) (660,4 мг, 92%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (br s, 2H), 4,60-4,54 (m, 1H), 3,70 -3,64 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H); MS m/z 155,1 $(M+H)^+$; α_D (20) = -39,2°.

[001244] Синтез 200: N-((4,4-Дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид

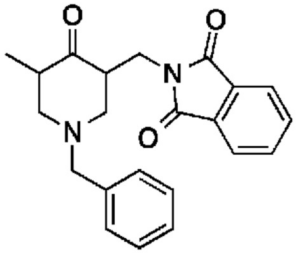


[001245] Стадия 1: 1-Бензил-3-метилпиперидин-4-он



[001246] Бензилхлорформиат (6,841 г, 5,73 мл, 40,10 ммоля) добавляли к 3-метилпиперидин-4-ону (гидрохлориду) (5 г, 33,42 ммоля) и K_2CO_3 (37 г, 267,7 ммоля) в EtOAc (100 мл) и воде (50 мл). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Органическую фазу отделяли и собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты промывали водой и сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/гексаны). Фракции чистого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении и получали 1-бензил-3-метилпиперидин-4-он (6,7 г, 81%), который сразу использовали на следующей стадии.

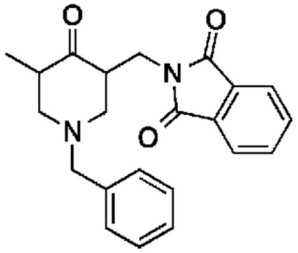
[001247] Стадия 2: 2-((1-Бензил-5-метил-4-оксопиперидин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[001248] (Бис(триметилсилил)амино)литий (33,48 мл 1 М, 33,48 ммоля) по каплям добавляли к раствору бензил-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (6,7 г, 27,09 ммоля) в тетрагидрофуране (100 мл), охлажденному до -78°C, в атмосфере N_2. Через 90 мин добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-диона (8,002 г, 40,91 ммоля) в THF (30 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (~20 мл) и нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме.

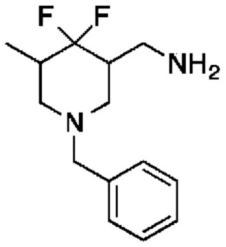
Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния; 0-100% EtOAc/петролейный эфир). Фракции чистого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении и получали 2-((1-бензил-5-метил-4-оксопиперидин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (7,4 г, 67%) в виде белого смолообразного вещества; MS m/z 407,2 $(M+H)^+$.

[001249] Стадия 3: 2-((1-Бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



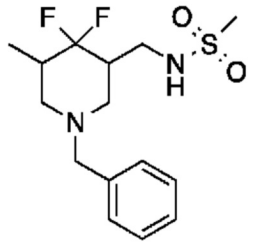
[001250] В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную термометром, патрубком для подачи азота и воздушным холодильником, помещали бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (19,1 г, 46,99 ммоля). Сосуд охлаждали в бане лед/соль/вода, затем медленно добавляли DAST (60 мл, 454,1 ммоля) (до добавления всего DAST экзотерма не обнаруживалась) и образовывалась густая белая суспензия. Смесь перемешивали в бане со льдом в течение еще 20 мин, затем удаляли из бани со льдом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. После этого смесь превращалась в оранжевый раствор. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и затем при перемешивании к смеси лед/вода (примерно 800 мл) медленно добавляли твердый бикарбонат натрия, поддерживая температуру около 0°C и pH равным 7-8 путем дополнительного добавления твердого бикарбоната натрия. После завершения добавления смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, затем переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью DCM (3×). Органические вещества объединяли, промывали водой (1×), рассолом (1×), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт в виде вязкого оранжевого масла (23,5 г). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-16% EtOAc/петролейный эфир) и фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и получали продукт в виде бесцветного масла (14 г). Масло растворяли в этаноле (50 мл) и концентрировали в вакууме и полученное масло сушили в высоком вакууме в течение 1 ч и получали 2-((1-бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (9,8 г, 49%) в виде бесцветного вспененного вещества; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92-7,85 (m, 4H), 7,25 (br m, 5H), 4,98 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 1H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 2,64 (br m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,17 (m, 1H) и 0,93 (d, 3H); MS m/z 429,3 $(M+H+)^+$.

[001251] Стадия 4: (1-Бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метанамин



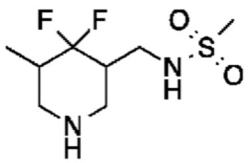
[001252] Смесь бензил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,40 ммоля) и гидразинмоногидрата (204,2 мг, 200 мкл, 4,079 ммоля) в этаноле (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и неочищенную суспензию разбавляли метанолом. Раствор пропускали через предварительно увлажненный картридж 5 г SCX. Колонку элюировали метанолом и затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака и фракции продукта концентрировали в вакууме и получали (1-бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метанамин (370 мг, 89%) в виде бледно-желтой смолы, которую сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z 299,2 $(M+H)^+$.

[001253] Стадия 5: N-((1-Бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид



[001254] В круглодонную колбу помещали бензил-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,693 ммоля) и Et_3N (961,6 мг, 1,325 мл, 9,503 ммоля) в DCM (19 мл) в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли MsCl (1,009 г, 681,8 мкл, 8,804 ммоля). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Раствор фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния; EtOAc/петролейный эфир). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении и получали N-((1-бензил-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (1,3 г, 74%) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z 377,1 $(M+H)^+$.

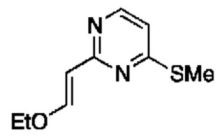
[001255] Стадия 6: N-((4,4-Дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид



[001256] Бензил-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,454 ммоля) растворяли в DCM (26 мл). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли $Pd(OAc)_2$ (340 мг, 1,514 ммоля), Et_3N (1,7 мл, 12,20 ммоля) и Et_3SiH (3,6 мл, 22,54 ммоля). Наблюдалось выделение газа поэтому реакционную смесь охлаждали в бане со льдом в течение 10 мин и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в 50 г SCX-2 колонку. Колонку элюировали метанолом, затем 2 М метанольным раствором

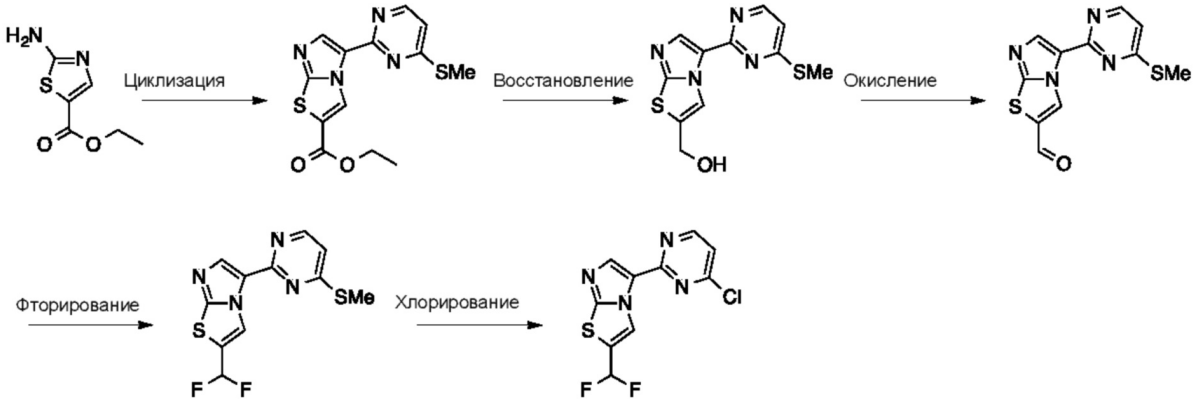
аммиака. Фракции продукта концентрировали в вакууме и получали N-((4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (1,5 г, 75%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z 243,1 $(M+H)^+$.

[001257] Синтез 201: 2-[(E)-2-Этоксивинил]-4-метилсульфанилпиримидин

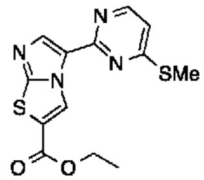


[001258] Раствор 2-хлор-4-метилсульфанилпиримидина (1 г, 6,226 ммоля), Na_2CO_3 (9,3 мл 2М водного раствора, 18,60 ммоля) и 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,35 г, 6,816 ммоля) в 1,2-диметоксиэтане (15 мл) дегазировали азотом. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (600 мг, 0,519 ммоля) и смесь повторно дегазировали азотом. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, подвергали распределению между EtOAc/вода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 2-[(E)-2-этоксивинил]-4-метилсульфанилпиримидин (1,10 г, 90%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,19 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,02 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,40 (t, 3H); ESVI-MS m/z 197,1 (M+H).

[001259] Синтез 202: 5-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(дифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол



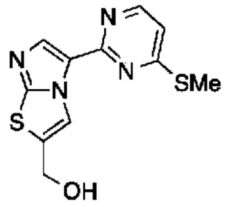
[001260] Стадия 1: Этил-5-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбоксилат



[001261] NBS (230 мг, 1,29 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору 2-[(E)-2-этоксивинил]-4-метилсульфанилпиримидина (250 мг, 1,27 ммоля) в смеси диоксан (8 мл)/вода (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Добавляли этил-2-аминотиазол-5-карбоксилат (440 мг, 2,56 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч, затем при 100°C в течение 19 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и полученный осадок отделяли фильтрованием с промывкой диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме

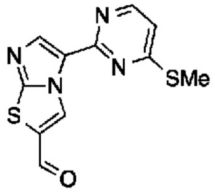
и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/ петролейный эфир в градиентном режиме). Желательные фракции объединяли с начальным осадком и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (175 мг, 43%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 9,30 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,45 (t, 3H); MS m/z: 321,1 $(M+H)^+$.

[001262] Стадия 2: [5-(4-Метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил]метанол



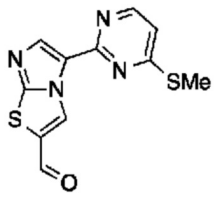
[001263] Этил-5-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбоксилат (175 мг, 0,546 ммоля) растворяли в сухом THF (20 мл) и охлаждали в бане со льдом. По каплям добавляли 2M $LiAlH_4$ в THF (185 мкл, 0,370 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию останавливали путем последовательного добавления 15 мкл воды, 15 мкл 15% NaOH и 60 мкл воды. Полученное твердое вещество удаляли фильтрованием, промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (152 мг, 100%), которое сразу использовали без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,56 (s, 3H); MS m/z: 279,1 $(M+H)^+$.

[001264] Стадия 3: 5-(4-Метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбальдегид



[001265] MnO_2 (485 мг, 5,58 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору [5-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил]метанола (152 мг, 0,546 ммоля) в THF (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (промывка с помощью THF) и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (128 мг, 85%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 9,95 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 2,58 (s, 3H); MS m/z: 277,1 $(M+H)^+$.

[001266] Стадия 4: 2-(Дифторметил)-5-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо [2,1-b]тиазол



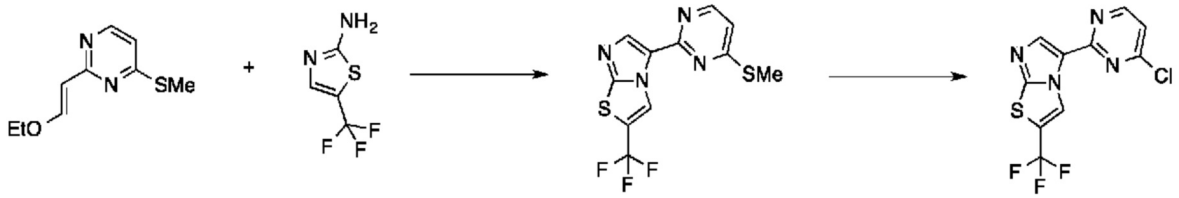
[001267] Deoxofluor (130 мкл, 0,705 ммоля) добавляли к раствору 5-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-карбальдегида (127 мг, 0,460 ммоля) в DCM (10 мл) при 0°C и смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 20 ч. Добавляли еще порцию Deoxofluor (130 мкл, 0,705 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 24 ч. По каплям добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (×1) и сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (71 мг, 52%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,89 (t, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,01-6,77 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,67 (s, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, хлороформ-d) δ -105,56; MS m/z: 299,1 $(M+H)^+$.

[001268] Стадия 5: 5-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(дифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол

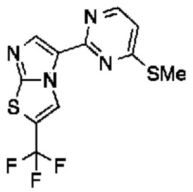


[001269] 2-(Дифторметил)-5-(4-метилсульфанилпиримидин-2-ил)имидазо[2,1-b]тиазол (70 мг, 0,235 ммоля) растворяли в MeCN (6 мл) и добавляли концентрированную HCl (20 мкл, 0,365 ммоля). Добавляли сульфурилхлорид (80 мкл, 0,988 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. По каплям добавляли холодный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Полученный осадок выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (39 мг, 58%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (t, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,56 (t, 1H); 19F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -104,83; MS m/z: 287,0 $(M+H)^+$.

[001270] Синтез 203: 5-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол

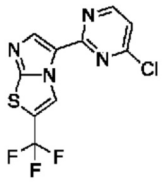


[001271] Стадия 1: 5-(4-Метилсульфанилпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол



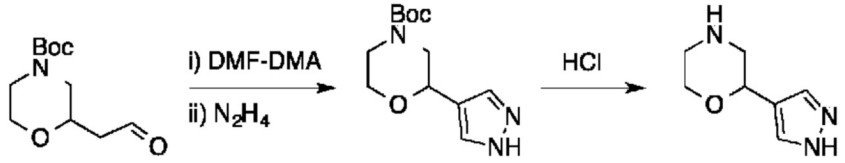
[001272] NBS (1,08 г, 6,07 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору 2-[(E)-2-этоксивинил]-4-метилсульфанилпиримидина (1,16 г, 5,91 ммоля) в смеси диоксан (20 мл)/вода (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Добавляли 5-(трифторметил)тиазол-2-амин (564 мг, 3,35 ммоля) в диоксане (1 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 22 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×2) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (137 мг, 13%); 1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 9,19 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,14 (d, J=5,6 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H); NMR (471 MHz, CDCl3) δ -56,87; MS m/z: 317,0 $(M+H)^+$.

[001273] Стадия 2: 5-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол

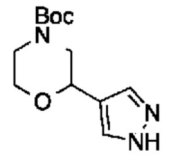


[001274] 5-(4-Метилсульфанилпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b] тиазол (137 мг, 0,433 ммоля) растворяли в MeCN (15 мл) и добавляли концентрированную HCl (40 мкл, 0,731 ммоля). Добавляли сульфурилхлорид (150 мкл, 1,85 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 55 мин. По каплям добавляли холодный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Полученный осадок выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили и получали искомое соединение в виде бежевого твердого вещества (61 мг, 46%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (q, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H); 19F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -55,63; MS m/z: 305,0 $(M+H)^+$.

[001275] Синтез 204: 2-(1H-Пиразол-4-ил)морфолин

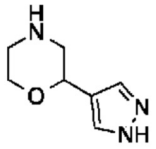


[001276] Стадия 1: трет-Бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат ***



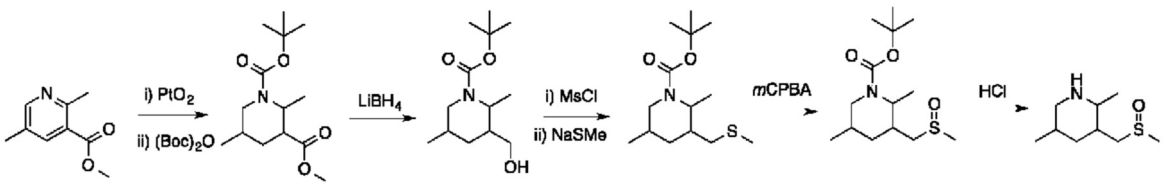
[001277] Смесь трет-бутил-2-(2-оксоэтил)морфолин-4-карбоксилата (5,77 г, 25,17 ммоля) и DMF-DMA (6,7 мл, 50,06 ммоля) в DMF (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в этанол (100 мл) и при перемешивании добавляли гидразингидрат (1,3 мл, 26,51 ммоля) при температуре окружающей среды. Через 3 ч растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали трет-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилат (2,35 г, 9,29 ммоля, 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,63 (s, 2H), 4,52 (dd, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,68 (td, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,51 (s, 9H); MS m/z: 254,1 $[M+H]^+$.

[001278] Стадия 2: 2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин

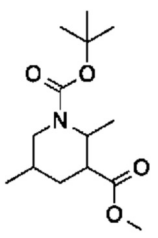


[001279] 3M HCl в метаноле (45 мл 3M, 135,0 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин-4-карбоксилата (2,35 г, 9,29 ммоля) в DCM (75 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM/MeOH и загружали в ионообменный картридж. Картридж промывали смесями MeOH/DCM, которые отбрасывали. Продукт элюировали путем вымывания с помощью 2M NH_3 в MeOH/DCM. Растворитель удаляли в вакууме и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (1,27 г, 8,29 ммоля, 89%) в виде оранжевого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 7,60 (s, 2H), 4,56 (dd, 1H), 3,98 (ddd, 1H), 3,77 (td, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (td, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H); MS m/z: 154,2 $[M+H]^+$. Продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[001280] Синтез 205: 2,5-Диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин

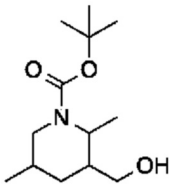


[001281] Стадия 1: 1-(трет-Бутил) 3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат



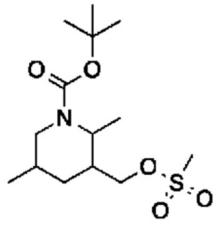
[001282] Смесь метил-2,5-диметилпиридин-3-карбоксилата (2,6 г, 15,74 ммоля) и PtO_2 (713 мг, 3,14 ммоля) в HCl (57 мл 3M раствора в MeOH, 171,1 ммоля) перемешивали с подачей H_2 из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (27 мл) и последовательно добавляли триэтиламин (6,6 мл, 47,3 ммоля), DMAP (96 мг, 0,79 ммоля) и ди-трет-бутилдикарбонат (17,4 мл 1M раствора в THF, 17,4 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и промывали раствором NH_4Cl, водой (1×), рассолом (1×), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-10% EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме) и получали 1-(трет-бутил) 3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат (1,4 г, 33%) в виде бесцветного масла, содержащего смесь диастереоизомеров; ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 4,80-4,62 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,71 (d, 3H), 2,71 (dq, 1H), 2,46 (dt, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,48 (q, 10H), 1,10-0,92 (m, 7H).

[001283] Стадия 2: трет-Бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат



[001284] O1-трет-Бутил-O3-метил-2,5-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат (1,4 г, 5,16 ммоля) растворяли в THF (42 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли борогидрид лития (10,3 мл 2M раствора в THF, 20,6 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Через 30 мин реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем реакцию останавливали водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические вещества сушили и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилат (1,25 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 4,42-4,27 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,33 (dt, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,95-0,87 (m, 3H), 0,86-0,76 (m, 4H).

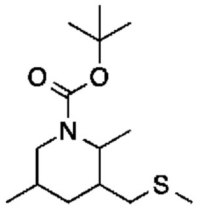
[001285] Стадия 3: трет-Бутил-2,5-диметил-3-(((метилсульфонил)окси)метил) пиперидин-1-карбоксилат



[001286] Метансульфонилхлорид (2,77 мл, 35,7 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2,5-диметилпиперидин-1-карбоксилата (5,80 г, 23,8 ммоля) и триэтиламина (6,64 мл, 47,7 ммоля) в DCM (116 мл) и перемешивали при 0°C. Через 30

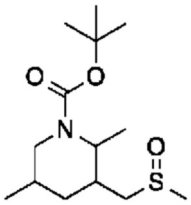
мин реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, перемешивали в течение 5 мин и затем слои разделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Органическую фазу выпаривали в вакууме и получали трет-бутил-2,5-диметил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (7,6 г), который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001287] Стадия 4: трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат



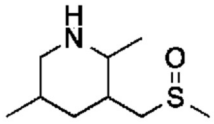
[001288] Тиометоксид натрия (9,939 г, 141,8 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-2,5-диметил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (7,6 г, 23,6 ммоля) в EtOH (100 мл), перемешивали при 0°C. После добавления охлаждение прекращали и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-12,5% MeOH/DCM в градиентном режиме) и получали трет-бутил-2,5-диметил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат (3,4 г, 66%) в виде бесцветного масла; ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 4,53-4,43 (m, 1H), 3,86 (td, J=13,3, 4,4 Hz, 1H), 2,53-2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,10-0,99 (m, 4H), 0,93 (t, J=6,4 Hz, 3H).

[001289] Стадия 5: трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



[001290] трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 7,31 ммоля) растворяли в DCM (73 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Порциями добавляли м-CPBA (1,80 г, 7,31 ммоля) в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали в течение еще 5 мин, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора тиосульфата натрия (40 мл) и перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×40 мл), фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

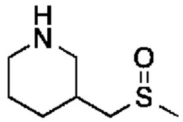
[001291] Стадия 6: 2,5-Диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин



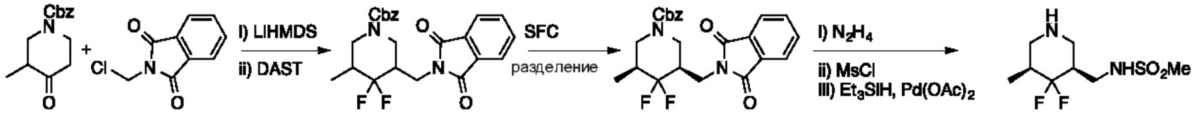
[001292] трет-Бутил-2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 7,26 ммоля) растворяли в метаноле (36 мл) и добавляли 4M HCl в диоксане (9,1 мл, 36,3 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды, затем концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин (1,85 г, 97%) в виде белого твердого вещества; MS m/z: 190,1 $(M+H)^+$.

[001293] Следующее соединение получали по методике, аналогичной приведенной в качестве примера в синтезе 205:

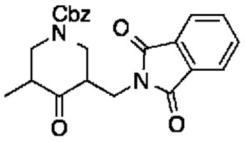
3-((Метилсульфинил)метил)пиперидин



[001294] Синтез 206: N-(((3S,5S)-4,4-Дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид

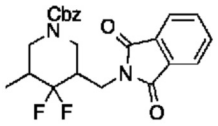


[001295] Стадия 1: Бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



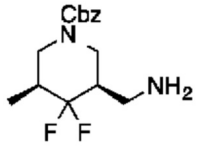
[001296] Бензил-3-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (20 г, 0,081 моля) растворяли в THF (300 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 101,1 мл, 0,101 моля) в течение 20 мин, поддерживая температуру ниже -70°C. После перемешивания при -78°C в течение 90 мин по каплям добавляли раствор 2-(хлорметил)изоиндолин-1,3-дион (23,7 г, 0,121 моля) в THF (200 мл) в течение 25 мин, поддерживая температуру ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали при -78°C путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (65 мл) и смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакцию повторяли и эти две полученные смеси объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и рассолом (300 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из EtOAc и получали продукт в виде белого твердого вещества (7,56 г, 23%).

[001297] Стадия 2: Бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат



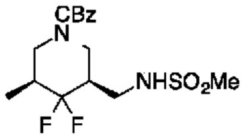
[001298] В колбу помещали бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (60 г, 0,148 моля) и охлаждали в бане лед/вода. Одной порцией добавляли DAST (325 мл, 2,460 моля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Полученный желтый раствор разбавляли с помощью DCM (1 л) и медленно добавляли к смеси лед/вода и твердого бикарбоната натрия при перемешивании верхним смесителем. Температура оставалась равной ниже 0°C и дополнительно добавляли бикарбонат натрия для поддержания pH, равного 7-8. Смесь нагревали до комнатной температуры и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 л). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью EtOAc/PE). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Продукт, бензил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат, получали в виде стеклообразного вещества (32,5 г, 0,08 моля, 51%); ^{1}H NMR (300 MHz, хлороформ-d) δ 7,89-7,64 (4H, m), 7,42-7,11 (5H, m), 5,15-5,03 (2H, m), 4,39-4,07 (3H, m), 3,83-3,66 (1H, m), 2,97-2,60 (2H, m), 2,56-2,31 (1H, m), 2,08-1,89 (1H, m), 1,05 (3H, d) в виде смеси изомеров. Препаративную хиральную надкритическую жидкостную хроматографию (условия: Chiralpak®IC 5 мкм, CO_2/iPrOH 90/10, 230 нм) использовали для выделения одного энантиомера, бензил-(3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата, (98,7% ee).

[001299] Стадия 3: Бензил-(3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат



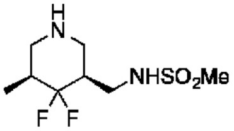
[001300] К суспензии бензил-(3R,5S)-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (9,6 г, 22,41 ммоля) в этаноле (144 мл) добавляли гидразингидрат (8,5 мл, 112,0 ммоля). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, затем ей давали охладиться до температуры окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и осадок промывали с помощью EtOH (×2). Фильтрат загружали в ионообменные картриджи (50 г×10). Картриджи промывали смесями MeOH/DCM (фильтраты отбрасывали), затем 2M метанольным раствором аммиака. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в метанол и концентрировали в вакууме (×2), затем обрабатывали гептаном и концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло сушили в вакууме в течение ночи и получали продукт в виде твердого вещества (6,77 г); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48-7,17 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (ddt, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,41 (dd, 1H), 2,15-1,78 (m, 2H), 1,50 (s, 2H), 0,93 (d, 3H); MS m/z: 299 $[M+H]^+$, которое сразу использовали в следующей реакции.

[001301] Стадия 4: Бензил-(3S,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат



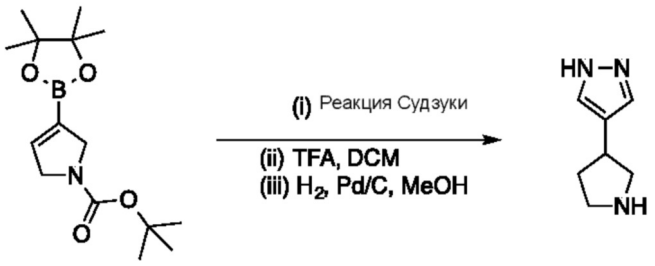
[001302] Бензил-(3R,5S)-3-(аминометил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (6,60 г, 22,12 ммоля) растворяли в DCM (66 мл) и охлаждали в бане со льдом. Внутренняя температура достигала 3°C. При перемешивании добавляли Et_3N (3,39 мл, 24,33 ммоля). Метансульфонилхлорид (1,88 мл, 24,33 ммоля) добавляли в течение 5 мин с такой скоростью, чтобы внутренняя температура оставалась равной ниже 10°C. Через 30 мин баню со льдом удаляли. Раствор нагревали до температуры окружающей среды и реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (66 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (33 мл). Объединенные органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc/петролейный эфир в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали белое твердое вещество (7,92 г; 95%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,31 (m, 5H), 7,31-7,19 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,18-3,94 (m, 1H), 3,38 (ddd, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 0,95 (d, 3H); MS m/z: 377 $[M+H]^+$.

[001303] Стадия 5: N-(((3S,5S)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид

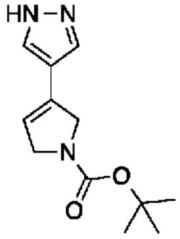


[001304] К раствору бензил-(3S,5S)-4,4-дифтор-3-(метансульфонамидометил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (7,54 г, 20,03 ммоля) в DCM (113 мл) добавляли Et_3N (8,38 мл, 60,09 ммоля), затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (1,799 г, 8,012 ммоля). Et_3SiH (19,20 мл, 120,2 ммоля) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем разделяли на 6 одинаковых порций и загружали в ионообменные картриджи (50 г). Картриджи промывали с помощью DCM, 1:1 MeOH: DCM и MeOH. Фильтраты отбрасывали. Картриджи промывали 2M метанольным раствором аммиака. Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM, затем переносили в метаноле (45 мл) и перемешивали с SPM32 (3-меркаптопропилэтилсульфид-диоксид кремния) в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в течение ночи в вакууме и получали N-(((3S,5S)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид в виде белого твердого вещества (4,40 г, 91%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10 (t, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 4H), 2,79 (dtd, 1H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,13-1,78 (m, 2H), 0,89 (d, 3H); MS m/z: 243 $[M+H]^+$.

[001305] Синтез 207: 4-Пирролидин-3-ил-1H-пиразол

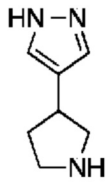


[001306] Стадия 1: трет-Бутил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат



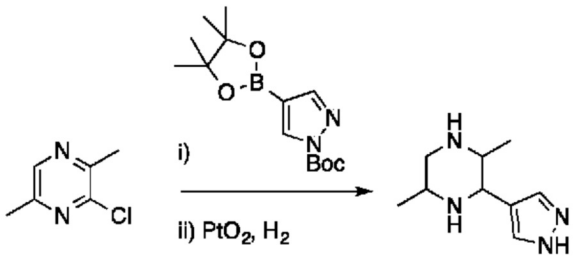
[001307] трет-Бутил-4-бромпиразол-1-карбоксилат (230 мг, 0,931 ммоля), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат (250 мг, 0,847 ммоля) и карбонат калия (1,3 мл 2М, 2,6 ммоля) объединяли в диоксане (3 мл) и смесь дегазировали (×2 цикла вакуума). Добавляли Pd(dppf)Cl_2.DCM (70 мг, 0,086 ммоля) и смесь дегазировали (×2 цикла вакуума), затем нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/ петролейный эфир в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали и получали продукт в виде бледно-желтого пленкообразного вещества (65 мг, 33%), которое сразу использовали в следующей реакции. ESVI-MS m/z 236,0 (M+ 1) $^+$.

[001308] Стадии 2 и 3: 4-Пирролидин-3-ил-1H-пиразол

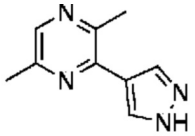


[001309] трет-Бутил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат (550 мг, 2,338 ммоля) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2). Остаток переносили в метанол (10 мл) и раствор дегазировали (×3 цикла вакуум - N_2). Добавляли Pd на C, влажный, Degussa (200 мг 10%мас./мас., 0,188 ммоля) и смесь дегазировали (×3 цикла). Атмосферу N_2 заменяли на водород (×3 цикла) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 90 мин реакционную смесь фильтровали через целит, промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме (холодная водяная баня) и получали неочищенный 4-пирролидин-3-ил-1H-пиразол (трифторацетат) (600 мг, количественный выход) ESVI-MS m/z 136,0 (M+1) $^+$.

[001310] Синтез 208: 2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин

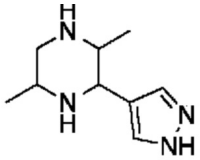


[001311] Стадия 1: 2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразин



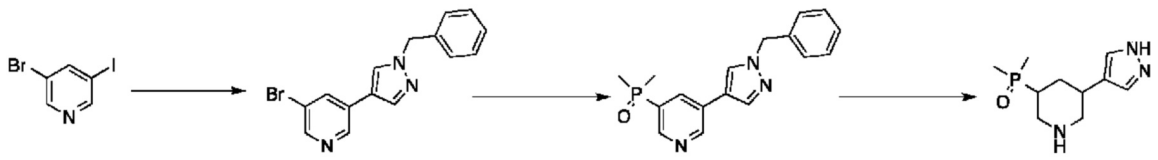
[001312] В 3-горлую колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, помещали 3-хлор-2,5-диметилпиразин (5 мл, 40 ммоля), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (10 г, 34 ммоля) в 1,4-диоксане (100 мл). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2 г, 2 ммоля) и Na_2CO_3 (60 мл 2М, 100 ммоля) и раствор откачивали и повторно заполняли с помощью N_2 (×2). Раствор нагревали при 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, 0-100% [EtOAc+2% 2 М метанольный раствор аммиака]-петролейный эфир в градиентном режиме). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме и получали 2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразин в виде белого твердого вещества (4,5 г, 64%); MS m/z: 175 $(M+H)^+$.

[001313] Стадия 2: 2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин

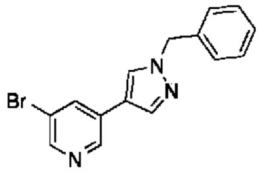


[001314] Смесь 2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (4,5 г, 26 ммоля), PtO_2 (1 г, 4 ммоля) и HCl (60 мл 3М раствора в MeOH, 200 ммоля) встряхивали в гидрогенизаторе Парра в течение 24 ч при давлении H_2, равном 60 фунт-сила/дюйм^2. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали продукт, 2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин в виде почти белого твердого вещества (4,0 г, 61%); MS m/z: 181 $(M+H)^+$. Это вещество использовали в следующей реакции при допущении о выделении дигидрохлорида.

[001315] Синтез 209: (5-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид (гидрохлорид)

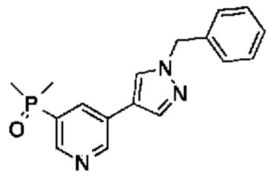


[001316] Стадия 1: 3-(1-Бензилпиразол-4-ил)-5-бромпиридин



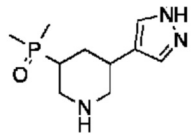
[001317] 3-Бром-5-йодпиридин (2,02 г, 7,115 ммоля), железо;циклопента-1,4-диен-1-ил(дифенил)фосфан;дихлорметан; дихлорпалладий (290 мг, 0,355 ммоля), 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (2,12 г, 7,461 ммоля) и карбонат натрия (7,1 мл 2М, 14,20 ммоля) в 1,4-диоксане (70 мл) дегазировали и затем нагревали при 85°C в течение 16 ч. Сосуд для проведения реакции охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали коричневый остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) и получали 3-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-бромпиридин (1,24 г, 55%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 2H), 5,36 (s, 2H). MS m/z 316,1 $(M+H)^+$.

[001318] Стадия 2: 3-(1-Бензилпиразол-4-ил)-5-диметилфосфорилпиридин



[001319] 3-(1-Бензилпиразол-4-ил)-5-бромпиридин (624 мг, 1,986 ммоля), метилфосфоноилметан (170,5 мг, 2,185 ммоля), Xantphos (68,9 мг, 0,119 ммоля), ацетат палладия(II) (22,3 мг, 0,099 ммоля) и K_3PO_4 (505,8 мг, 2,383 ммоля) в DMF (10 мл) дегазировали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали метанолом и затем сразу концентрировали на силикагеле. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-15% MeOH/CH_2Cl_2 в градиентном режиме) давала 3-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-диметилфосфорилпиридин (200 мг, 32%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 8,97 (t, J=2,2 Hz, 1H), 8,74 (dd, J=6,1, 1,9 Hz, 1H), 8,34 (dt, J=12,1, 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 1,87 (d, J=13,6 Hz, 6H). MS m/z 312,2 $(M+H)^+$.

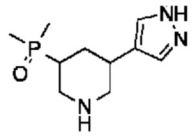
[001320] Стадия 3: (5-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид



[001321] PtO_2 (30 мг, 0,132 ммоля) добавляли в сосуд высокого давления в атмосфере азота, затем добавляли раствор 3-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-диметилфосфорилпиридина (200 мг, 0,642 ммоля) в метаноле (12,9 мл). Добавляли HCl в MeOH (3 мл 3М, 9 ммоля), затем сосуд переносили в гидрогенизатор Парра. Реакционную смесь встряхивали при давлении водорода, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение 16 ч. В это время

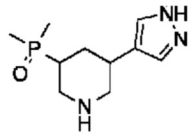
дополнительно добавляли PtO_2 (30 мг, 0,132 ммоля) и реакционную смесь встряхивали при давлении водорода, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, в течение еще 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и получали 3-диметилфосфорил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин (гидрохлорид) (240 мг, 34%); MS m/z 147,1 $(M+H)^+$. Это вещество использовали без дополнительной очистки.

[001322] Синтез 210: Диметил(пиперидин-3-илимино)-λ6-сульфанон



Соединение получали, как в Tetrahedron, 2014, 70, 6613-6622.

Пример 1: N-[[(3S,5S)-1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид, II-36



[001323] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (511,5 мг, 1,82 ммоля), N-[[(3S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (400 мг, 1,65 ммоля) и DIPEA (426,8 мг, 575,2 мкл, 3,30 ммоля) объединяли в NMP (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через фильтр Whatman, промывали с помощью DMSO (8 мл) и полученный раствор очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Затем чистые фракции пропускали через картриджи со смолой с бикарбонатом, объединяли и полученный раствор лиофилизировали и получали N-[[(3S,5S)-1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид в виде почти белого твердого вещества (428 мг, 53%).

[001324] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 1:

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-1;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-2;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-3;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин II-4;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-5;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-гидрокси-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-6;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)индолин-3-ил)метил)метансульфонамид II-11;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-5-он II-15;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)индолин-3-

карбоксамид II-16;

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-19;

6-(Дифторметил)-3-(6-(индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-20;

6-(Дифторметил)-3-(6-(4-(метилсульфонил)-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-22;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-сульфонамид II-24;

(1-(трет-Бутил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метанол II-43;

7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) гексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-3(2H)-он II-46;

(S)-7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-он II-47;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-карбоксамид II-50;

7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-1-он II-51;

7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он II-52;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-112;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-гидроксипирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-137;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-140;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидроксипирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-152;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-158;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид II-159;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид II-177;

1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он II-186;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид II-190;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-3-карбоксамид II-191;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-сульфонамид II-192;

(S)-N-((4-(6-(6-Этилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-196;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метоксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-198;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид II-199;

5-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-3H-пирроло[3,4-c]пиридин-3-он II-200;

(6R)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилморфолин-2-карбоксамид II-201;

диамид 1-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)серной кислоты II-202;

3-(6-(3-(1H-имидазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-203;

3-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид II-205;

N-(2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этил)-2-метоксиацетамид II-209;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-карбоксамид II-210;

9-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-он II-211;

3-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)пропанамид II-212;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-213;

3-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропанамид II-214;

1-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)мочевина II-215;

1-Циклопропил-3-(1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)мочевина II-216;

3-(6-(4-((1H-Пиразол-5-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-217;

N-(2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)ацетамид II-218;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид II-219;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-221;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-239;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-240;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-243;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-244;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-245;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-246;

N-(((3S,6R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-247;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-248;

(S)-N-((4-(6-(6-Циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-249;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин II-251;

6-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан II-252;

6-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[4.5]декан II-256;

(R)-N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6,6-диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-257;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-258;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(диметиламино)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-259;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(диметиламино)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-260;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)ацетамид II-261;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-268;

N-[[(3S,5S)-1-[2-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-5-фтор-4-пиридил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид II-270;

N-[[1-[2-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-5-фтор-4-пиридил]-6-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид II-271;

3-(6-(7,7-Дифтор-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-274;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)этан-1-сульфонамид II-283;

(S)-N-((1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-291;

(S)-N-((4-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-292;

N-((4,4-Дифтор-5-метил-1-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-293;

N-((4,4-Дифтор-5-метил-1-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-294;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)тиоморфолин 1,1-диоксид II-295;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)тиоморфолин-1-оксид II-296;

((2S,6S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метанол II-297;

((2R,6S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метанол II-298;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетонитрил II-299;

(S)-N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-300;

5-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан II-301;

6-(Дифторметил)-3-(6-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-308;

11-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-4,11-диазаспиро[5.6]додекан-3-он II-309;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-313;

((3R,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)метанол II-314;

((3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)метанол II-315;

диамид 1-(((3S,5S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)серной кислоты II-316;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-сульфонамид II-317;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этан-1-сульфонамид II-318;

N-(((3S,5S)-1-(6-(6-(1,1-Дифторэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) -4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-321;

(S)-N-((4-(6-(6-(1,1-Дифторэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-322;

(S)-6-(Дифторметил)-3-(6-(2-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b] пиридазин II-323;

(R)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин II-324;

(S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин II-325;

2-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин II-326;

3-(6-(3-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-327;

(S)-N-((4-(6-(6-Метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил) метил)метансульфонамид II-328;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-329;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-336;

3-(6-(3-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-339;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метанол II-341;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метанол II-342;

(8-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)метанол II-343;

1-(2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)пирролидин-3-ол II-351;

1'-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-[1,3'-bipyrrolidin]-3-ол II-352;

4-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперазин-2-он II-353;

(R)-6-(Дифторметил)-3-(6-(2-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-354;

(7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метанол II-359;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид II-362;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-4,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-365;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-2,4-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-366;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-4,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-367;

1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он II-368;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метанол II-373;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-сульфонамид II-376;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид II-378;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-1,1,1-трифторметансульфонамид II-379;

6-(Дифторметил)-3-(6-(2-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-380;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-дифтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-381;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-дифтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-382;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метоксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-390;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-этилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-391;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-394;

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-(метилсульфонил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-395;

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-((метилсульфонил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-396;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-397;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-398;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксамид II-399;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-7-окса-4-азаспиро[2.5]октан II-400;

3-(6-(4-Азаспиро[2.5]октан-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-401;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,3-диметилморфолин II-402;

(S)-N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6,6-диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-403;

(S)-Диметил(((4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)имино)-λ6-сульфанон II-406;

Диметил((1-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон II-407;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-408;

(((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперазин-2-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-411;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-424;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-427;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(3-фторазетидин-1-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-428;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(3-фторазетидин-1-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-429;

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-((метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-430;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-431;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-432;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-433;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-434;

(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)метанол II-438;

N-((3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-449;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-450;

3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан II-451;

8-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метил-2-(метилсульфонил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан II-452;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамид II-453;

(S)-1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)циклопропан-1-ол II-454;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид II-455;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-457;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-461;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-462;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метансульфонамид II-464;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)этил)метансульфонамид II-465;

N-((3-Метил-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-466;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-475;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-476;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-карбоксамид II-477;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-метилпиперидин-3-сульфонамид II-480;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метил)метансульфонамид II-481;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетамид II-483;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-2,5-диметил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)метансульфонамид II-491;

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-493;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)этан-1-ол II-496;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол II-497;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этан-1-ол II-498;

2-(1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол II-499;

2-(4-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этан-1-ол II-500;

2-(1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетонитрил II-501;

(S)-1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота II-504;

(S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота II-505;

(R)-1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота II-506;

(R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота II-508;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-511;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)ацетонитрил II-512;

2-(4-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)ацетонитрил II-513;

(S)-(1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол II-516;

(R)-(1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол II-517;

(4-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метанол II-518;

(S)-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол II-519;

(R)-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол II-520;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метанол II-521;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-522;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил-d2)метансульфонамид II-524;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метил-4-оксопиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-525;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метил-4-оксопиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-526;

N-((8-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-10-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-6-ил)метил)метансульфонамид II-527;

N-((5-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8,8-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)метил)метансульфонамид II-528;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-карбонитрил II-531;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбонитрил II-532;

4-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-карбонитрил II-533;

1-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбонитрил II-534;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-5-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)метансульфонамид II-537;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)метансульфонамид II-538;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-544;

7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-метилгексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-он II-547;

6-(Дифторметил)-3-(6-(2,3-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-548;

N-((5-Циано-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-553;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метанол II-554;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метанол II-555;

(1-(трет-Бутил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метанол II-556;

(1-(трет-Бутил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метанол II-557;

(1-(трет-Бутил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метанол II-558;

N-(((8aS)-2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-4-ил)метил)метансульфонамид II-560;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)тетрагидротиофен 1,1-диоксид II-563;

N-((6-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-4-ил)метил)метансульфонамид II-566;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-567;

N-(((7S,8aS)-2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-7-фтороктагидропирроло[1,2-a]пиразин-4-ил)метил)метансульфонамид II-568;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-569;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-570;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)пропил)метансульфонамид II-571;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)пропил)метансульфонамид II-572;

(((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-573;

(((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-574;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метанол II-577;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-578;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-579;

(((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-583;

(((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-584;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-591;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,6-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-592;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол II-608;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метанол II-615;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метанол II-616;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-2,4,5-триметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-617;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-гидрокси-2,4,5-триметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-618;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-3-метилбутан-2-ол II-621;

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-3-метилбутан-2-ол II-622;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метанол II-623;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метанол II-624;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диэтил-λ6-сульфанон II-627;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-629;

Циклопропил((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(метил)-λ6-сульфанон II-634;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(этил)(метил)-λ6-сульфанон II-635;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-этилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-648;

1-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)тетрагидро-1H-1-λ6-тиофен-1-оксид II-649;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-654;

[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5,5-дифтор-2-метил-3-пиперидил]метанол II-684;

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-этилморфолин-2-ил)метанол II-685;

2-[4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-метилпиперазин-2-ил]этанол II-686;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-687;

(S)-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)метанол II-688;

цис-[6-Циклопропил-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метанол II-689;

[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-(2-метоксиэтокси)-3-пиперидил]метанол II-690;

N-[[1-[6-(6-Цианоимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамид II-692;

3-[6-[2,5-Диметил-3-(1H)-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил II-693;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-694;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-695;

[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-6-метил-3-пиперидил]иминодиметил-λ6-сульфанон II-696;

[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-6-метил-3-пиперидил]иминодиметил-λ6-сульфанон II-697;

3-[6-[2,5-Диметил-3-(1H)-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-698;

3-(6-(6-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил II-699;

[2-(Дифторметил)-1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]иминодиметил-λ6-сульфанон II-700;

[2-(Дифторметил)-1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]иминодиметил-λ6-сульфанон II-701;

3-(6-(3-((Диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил II-702;

3-(6-(3-((Диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбонитрил II-703;

3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-704;

3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-705;

3-(6-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-706;

3-(6-(3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-707;

6-(Дифторметил)-3-[6-(3-диметилфосфорил-5-метил-1-пиперидил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-710;

6-(Дифторметил)-3-[6-(3-диметилфосфорил-5-метил-1-пиперидил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-711;

3-[6-(3-Диметилфосфорил-5-метил-1-пиперидил)пиримидин-4-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-712;

3-[6-(3-Диметилфосфорил-5-метил-1-пиперидил)пиримидин-4-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-713;

3-(6-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-714;

3-(6-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-715;

2,5-Диметил-1-[6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид (рацемическая пара диастереоизомеров, 2 соединения) II-

719;

2,5-Диметил-1-[6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперидин-3-карбоксамид (рацемическая пара диастереоизомеров, 2 соединения) II-720;

2,5-Диметил-1-[6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперидин-3-карбоновая кислота II-721;

3-(6-(3-((Диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид II-726;

3-[6-(6-Оксо-3,4,7,8,9,9a-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил] имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид II-727;

3-[6-[2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид II-728;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-729;

N-((1-(5-Хлор-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-730

[001325] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 1, и дополнительно очищали с помощью хиральной SFC:

N-(2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро [4.4]нонан-7-ил)метансульфонамид II-95 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-(2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-азаспиро [4.4]нонан-7-ил)метансульфонамид II-100 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метоксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-233 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-263 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-264 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-265 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-266 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

диамид (S)-1-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)серной кислоты (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC) и диамид (R)-1-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)серной кислоты (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC); II-277 и II-278 (в произвольном порядке)

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-302 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-303 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-304 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-305 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилтиоморфолин-1-оксид II-355 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилтиоморфолин-1-оксид II-356 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-360 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-(((2S,3R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-дифтор-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-361 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-371 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-372 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((2S,3S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метанол II-392 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метанол II-393 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(S)-N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метансульфонамид II-404 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(R)-N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метансульфонамид II-405 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метанол II-413 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метанол II-414 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-этилпиперидин-3-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-416 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-этилпиперидин-3-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-417 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-436 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-437 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-467 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-468 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-469 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-470 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-471 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-(((2S,3R,5S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-472 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6,6-триметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-484 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6,6-триметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-489 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-(((2R,3S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6,6-триметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-490 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(S)-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-502 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-503 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((S)-1-((S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид II-509 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-(-1-((R)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид II-510 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-529 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

6-(Дифторметил)-3-(6-(3-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-530 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-540 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(((3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-541 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-545 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-546 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)ацетонитрил II-564 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)ацетонитрил II-565 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-581 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-582 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((2S,3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метанол II-585 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метанол II-586 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(((2S,3S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-593 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-594 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол II-613 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол II-614 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-630 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

(((2S,3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-631 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-632 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-633 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-636 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-637 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-638 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-639 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(этил)(метил)-λ6-сульфанон II-640 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(этил)(метил)-λ6-сульфанон II-641 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(этил)(метил)-λ6-сульфанон II-642 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(этил)(метил)-λ6-сульфанон II-643 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

Циклопропил((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(метил)-λ6-сульфанон II-644 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

Циклопропил((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(метил)-λ6-сульфанон II-645 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

Циклопропил((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(метил)-λ6-сульфанон II-646 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

Циклопропил((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)(метил)-λ6-сульфанон II-647 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-этилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-650 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-этилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-651 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

6-(Дифторметил)-3-(6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-652 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

6-(Дифторметил)-3-(6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-653 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2,5-Диметил-1-[6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперидин-3-карбоксамид II-717 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2,5-Диметил-1-[6-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперидин-3-карбоксамид II-718 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

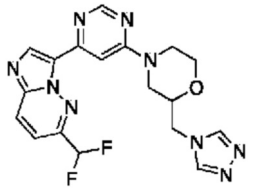
((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-722 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-723 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-724 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-725 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

Пример 2: 2-((4H-1,2,4-Триазол-4-ил)метил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-29



[001326] Смесь 2-(1,2,4-триазол-4-илметил)морфолина (трифторацетата) (15 мг, 0,053 ммоля), 6-(дифторметил)-3-(6-фторпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (14,1 мг, 0,053 ммоля) и K_2CO_3 (40 мг, 0,289 ммоля) в NMP (1 мл) перемешивали при 90°C в герметизированной пробирке в течение 24 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали и получали 2-((4H-1,2,4-триазол-4-ил) метил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин в виде бледно-желтого твердого вещества (10 мг, 45%).

[001327] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 2:

(S)-N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метил-6-оксопиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-7;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-8;

(S)-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метанол II-9;

[(2S)-4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метилиминодиметилоксосульфан II-10;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-12;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-13;

N-(2-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-ил)этил)метансульфонамид II-17;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-18;

N-(((S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)метансульфонимидамид II-23;

(S)-N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-оксопиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-25;

[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил] метилметилметилиминооксосульфан II-26;

3-(6-(1H-Пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин II-28;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-31;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-32;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-35;

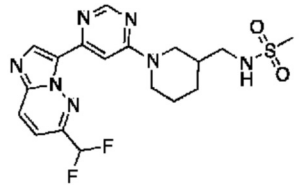
N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-33;

(S)-N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-34;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-45;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-он II-62.

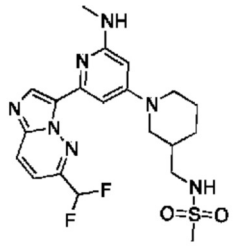
Пример 3: N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-59



[001328] К 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазину (65 мг, 0,22 ммоля) в сухом 1,4-диоксане (4 мл) добавляли трибутил(трибутилстаннил)станнан (255,6 мг, 0,44 ммоля), LiCl (46,72 мг, 1,1 ммоля) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12,7 мг, 0,011 ммоля). Смесь нагревали при 105°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Последовательно добавляли N-[[1-(6-бромпиримидин-4-ил)-3-пиперидил]метил] метансульфонамид (38 мг, 0,11 ммоля) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,5 мг, 0,022 ммоля) и смесь перемешивали при 140°C в герметизированной пробирке в течение 4 ч. Добавляли еще одну порцию N-[[1-(6-бромпиримидин-4-ил)-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (76 мг, 0,22 ммоля) и смесь перемешивали при 140°C в течение еще 4 ч. Смесь очищали

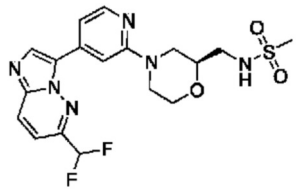
с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (6,6 мг, 5,4%).

Пример 4: N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино) пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-60



[001329] Раствор трибутил-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]станнана (82 мг, 0,179 ммоля) в DMF (5 мл) дегазировали с помощью нескольких циклов вакуум/N_2, затем добавляли N-[[1-[2-бром-6-(метиламино)-4-пиридил]-3-пиперидил]метил] метансульфонамид (67,5 мг, 0,179 ммоля) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18,8 мг, 0,027 ммоля). Смесь дополнительно дегазировали, затем нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь загружали в картридж 5 г SCX-2 и промывали смесями DCM/MeOH. Продукт элюировали 2 М раствором NH_3 в MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (5,3 мг, 4,6%).

Пример 5: N-[[(2S)-4-[4-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил] морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид, II-121



[001330] Раствор 6-(дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазина (124 мг, 0,469 ммоля), N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]метансульфонамида (1,85 мл 0,51 М, 0,943 ммоля) и DIPEA (245 мкл, 1,41 ммоля) в NMP (0,15 мл) нагревали при 160°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента). Фракции собирали и сушили вымораживанием и получали N-[[(2S)-4-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил] морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид в виде бежевого твердого вещества (38 мг, 18%).

[001331] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 5:

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-39;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-40;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-57;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-58;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин II-76;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)тиоморфолин 1,1-диоксид II-77;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-78;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3(5H)-он II-88;

N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-90;

(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метанол II-97;

N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метил)метансульфонамид II-99;

[(2S)-4-[4-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]морфолин-2-ил]метилиминодиметилоксосульфан II-102;

N-(1-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид II-106;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин II-107;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин II-108;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид II-109;

N-(2-(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ил)метансульфонамид II-114;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-115;

N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-118;

N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-119;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-123;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)окси)метансульфонамид II-124;

6-(Дифторметил)-3-(2-(3-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил) имидазо[1,2-b]пиридазин II-128;

N-(1-(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)этил)метансульфонамид II-133;

N-(1-(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)этил)метансульфонамид II-134;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-карбоксамид II-135;

6-(Дифторметил)-3-(2-(2-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-136;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-

фторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-139;

(S)-1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид II-143;

(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил) метансульфонамид II-144;

2-(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид II-145;

2-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)этанол II-146;

4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин II-147;

(R)-N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6,6-диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-148;

N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-149;

6-(Дифторметил)-3-(2-(3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил) имидазо[1,2-b]пиридазин II-151;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-153;

(S)-N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-154;

(R)-N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-155;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро [4.5]декан-1-он II-156;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-157;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,7-диазаспиро [2.5]октан-5-он II-160;

(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил) метанол II-162;

1-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1,4-диазепан-1-ил)этанон II-163;

1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1,4-диазепан-5-он II-164;

2-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)гексагидропирроло [1,2-a]пиразин-6(2H)-он II-167;

2-(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)этанол II-168;

1-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанон II-170;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)гексагидроимидазо [1,5-a]пиразин-3(2H)-он II-172;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)гексагидроимидазо [1,5-a]пиразин-3(2H)-он II-173;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин II-174;

7-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)гексагидроимидазо

[1,5-a]пиразин-3(2H)-он II-175;

1-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон II-176;

(S)-N-((4-(4-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-224;

2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин II-225;

(S)-7'-(4-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) тетрагидроспиро[циклопропан-1,1'-оксазоло[3,4-a]пиразин]-3'(5'H)-он II-226;

3-(2-(3-((Метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин II-227;

3-(2-(3-(Метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин II-228;

2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин II-229 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин II-230 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

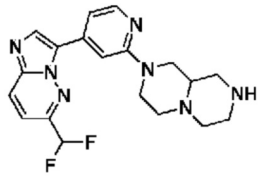
N-(1-(4-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид II-231;

N-((4-(4-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метил)метансульфонамид II-232;

((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-716;

((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-691.

Пример 6: 2-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) октагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиразин, II-38



[001332] TFA (500 мкл, 6,49 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору трет-бутил-8-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-3,4,6,7,9,9a-гексагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбоксилата (55,1 мг, 0,113 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 5) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с DCM (×2) и диэтиловым эфиром (×2). Вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции собирали и сушили вымораживанием и получали 2-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[1,2-a]пиразин (28,1 мг, 39,5%) в виде бежевого твердого вещества.

[001333] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 6:

3-(2-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин II-79;

3-(2-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пиридин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-

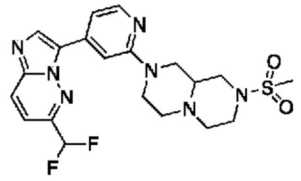
b]пиридазин II-161;

3-(2-((1S,4S)-2,5-Диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-4-ил)-6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин II-165;

3-(2-((1S,4S)-2,5-Диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-4-ил)-6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин II-166;

(S)-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол II-169.

Пример 7: 2-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-8-(метилсульфонил)октагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиразин, II-37



[001334] 2-[4-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[1,2-a]пиразин (бис-трифторацетат) (28,1 мг, 0,045 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 6) растворяли в DMF (1 мл) и добавляли Et_3N (35 мкл, 0,251 ммоля), затем метансульфонилхлорид (6 мкл, 0,077 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавляли воду (200 мкл) и реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции собирали и сушили вымораживанием и получали 8-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-2-метилсульфонил-3,4,6,7,9,9a-гексагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиразин) (10,1 мг, 38%) в виде бежевого твердого вещества.

[001335] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 7:

6-(Дифторметил)-3-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-279;

2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-(метилсульфонил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан II-280;

6-(Дифторметил)-3-(6-(2-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-281;

6-(Дифторметил)-3-(6-(5-(метилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-282;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид II-310;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)октагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин II-319;

6-(Дифторметил)-3-(6-(6-(метилсульфонил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-320;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин II-369;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-589;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-596;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-

дифторпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-597;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-600;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-601;

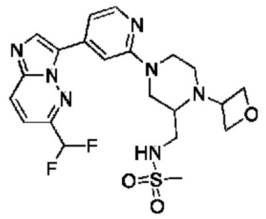
N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-602;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-603;

N-(1-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этил)метансульфонамид II-619;

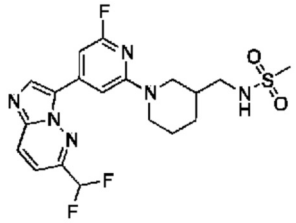
N-(1-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этил)метансульфонамид II-620.

Пример 8: N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-81



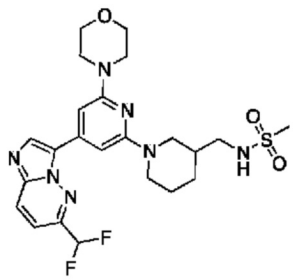
[001336] Смесь N-((4-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамида (трифторацетата) (80 мг, 0,135 ммоля), уксусной кислоты (15 мкл, 0,264 ммоля) и оксетан-3-она (25 мг, 0,347 ммоля) в THF (3 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин, затем добавляли цианоборогидрид натрия (15 мг, 0,239 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции собирали и сушили вымораживанием и получали искомое соединение (20 мг, 22%).

Пример 9: N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-122



[001337] 6-(Дифторметил)-3-(2,6-дифтор-4-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин (478 мг, 1,694 ммоля), N-(3-пиперидилметил)метансульфонамид (325,7 мг, 1,694 ммоля) и DIPEA (875,8 мг, 1,18 мл, 6,776 ммоля) нагревали в NMP (10 мл) при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Органический экстракт сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид в виде коричневого твердого вещества (593 мг, 77%).

Пример 10: N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-66



[001338] Смесь N-[[1-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-фтор-2-пиридил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (36 мг, 0,079 ммоля), морфолин (100 мкл, 1,147 ммоля) и DIPEA (50 мкл, 0,287 ммоля) в NMP (0,5 мл) нагревали при 170°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции сушили вымораживанием и получали N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-морфолинопиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (24,1 мг, 35%).

[001339] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 10:

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-72;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-83;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-85;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-86;

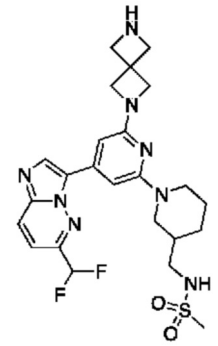
N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-((2-метоксиэтил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-89;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-91;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-96;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-116.

Пример 11: N-[[1-[6-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамид, II-92



[001340] Суспензию N-[[1-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-фтор-2-пиридил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (50 мг, 0,11 ммоля), трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (65,4 мг, 0,33 ммоля) и Cs_2CO_3 (179,2 мг, 0,55

ммоля) в 1,4-диоксане (730 мкл) нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в DCM, затем добавляли TFA (1,254 г, 847 мкл, 11 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[[1-[6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (15,2 мг, 19%).

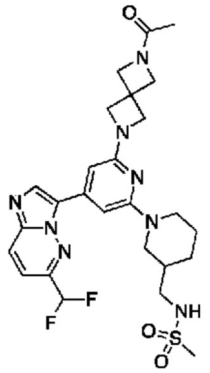
[001341] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 11:

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-67;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(2-(метиламино)этокси) пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-74;

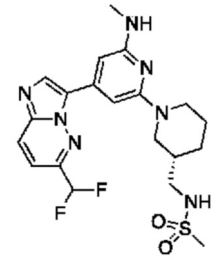
N-((1-(6-(Азетидин-3-илокси)-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-84.

Пример 12: N-((1-(6-(6-Ацетил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-55



[001342] Ацетилхлорид (2,4 мг, 2,2 мкл, 0,031 ммоля) и DMAP (0,13 мг, 0,001 ммоля) последовательно добавляли к раствору N-[[1-[6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-3-пиперидил]метил] метансульфонамида (13,3 мг, 0,021 ммоля) и Et_3N (8,4 мг, 11,56 мкл, 0,083 ммоля) в DCM (300 мкл). Через 1 ч добавляли MeOH для остановки реакции и смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(6-(6-ацетил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (4,5 мг, 27%).

Пример 13: (S)-N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-68



[001343] Смесь 6-(дифторметил)-3-(2,6-дифтор-4-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазина (100 мг, 0,354 ммоля), N-[[(3S)-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (68,1 мг, 0,354

ммоля) и DIPEA (183,3 мг, 247 мкл, 1,418 ммоля) нагревали в NMP (1,8 мл) при 120°C. Через 3 ч добавляли метиламин (500 мкл 40% мас./об., 6,44 ммоля) и реакционную смесь и нагревали при 150°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительную порцию метиламин (500 мкл 40% мас./об., 6,44 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 170°C в течение 6 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали (S)-N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (13,1 мг, 8%).

[001344] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 13:

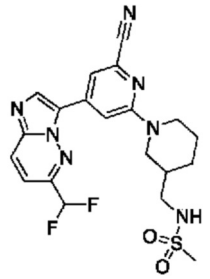
N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-64;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-65;

(S)-N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-69;

N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-71.

Пример 14: N-((1-(6-Циано-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-130

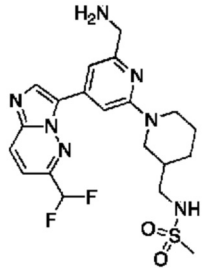


[001345] Смесь 6-хлор-4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0,073 ммоля), N-(3-пиперидилметил)метансульфонамида (28,2 мг, 0,147 ммоля) и DIPEA (37,9 мг, 51,0 мкл, 0,293 ммоля) нагревали в NMP (375 мкл) при 150°C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(6-циано-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид в виде бежевого твердого вещества (14,3 мг, 33%).

[001346] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 14:

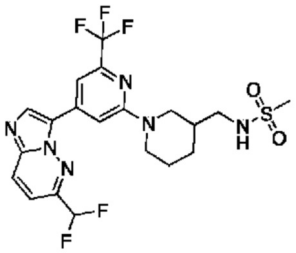
N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-2-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-129.

Пример 15: N-((1-(6-(Аминометил)-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-80



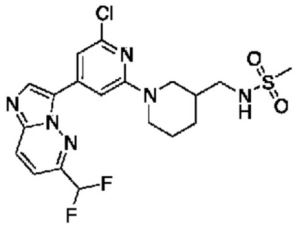
[001347] Метанол (16,9 мл), затем HCl (100 мкл 12 М, 1,2 ммоля) добавляли к N-[[1-[6-циано-4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамиду (35 мг, 0,076 ммоля) и $Pd(OH)_2$ на угле (10,6 мг, 0,076 ммоля). Суспензию перемешивали с подачей H_2 из баллона в течение 5 ч, затем катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(6-(аминометил)-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (7,8 мг, 15%).

Пример 16: N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-63



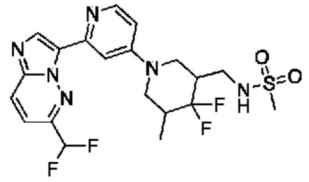
[001348] Смесь 3-[2-хлор-6-(трифторметил)-4-пиридил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (40 мг, 0,115 ммоля), N-(3-пиперидилметил)метансульфонамида (33,1 мг, 0,172 ммоля) и DIPEA (59,3 мг, 79,9 мкл, 0,459 ммоля) в NMP (570 мкл) нагревали при 150°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (10,1 мг, 13%).

Пример 17: N-((1-(6-Хлор-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-61



[001349] Смесь 3-(2,6-дихлор-4-пиридил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (40 мг, 0,127 ммоля), N-(3-пиперидилметил)метансульфонамида (26,8 мг, 0,140 ммоля) и DIPEA (65,6 мг, 88,4 мкл, 0,508 ммоля) в NMP (630 мкл) нагревали при 150°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(6-хлор-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (17,5 мг, 21%).

Пример 18: N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-75



[001350] 6-(Дифторметил)-3-(4-фтор-2-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин (18 мг, 0,068 ммоля), DIPEA (26,4 мг, 35,6 мкл, 0,204 ммоля) и N-[(4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил) метил]метансульфонамид (24,8 мг, 0,102 ммоля) добавляли к NMP (225 мкл) и нагревали при 150°C в течение 13 ч. После охлаждения неочищенную реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[[1-[2-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-пиридил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (2,2 мг, 6,8%).

[001351] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 18:

N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-93;

N-((4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)-6-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-94;

N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-103;

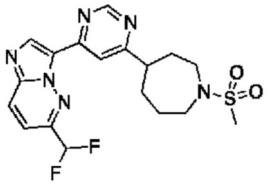
N-(1-(4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид II-105;

(S)-N-((4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-110;

N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-125;

1-(4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон II-127.

Пример 19: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)пиримидин-4-ил) имидазо[1,2-b]пиридазин, II-14



Стадия 1: 6-(Дифторметил)-3-[6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиримидин-4-ил] имидазо[1,2-b]пиридазин

[001352] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (100 мг, 0,355 ммоля), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилат (172,2 мг, 0,533 ммоля) и водный раствор K_2CO_3 (888 мкл 2 М, 1,776 ммоля) объединяли в 1,4-диоксане (1,5 мл) и смесь дегазировали (×2 цикла вакуум - N_2). Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (14,5 мг, 0,018 ммоля) и смесь повторно дегазировали (×2 цикла), затем нагревали при 130°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой.

Органический экстракт промывали рассолом, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме). Чистые фракции концентрировали и получали желтое твердое вещество. Твердое вещество переносили в DCM (2 мл) и добавляли TFA (1 мл). Через 1 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-[6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин (120 мг, 99%); MS m/z: 343,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001353] DIPEA (170 мг, 229,1 мкл, 1,315 ммоля) добавляли к 6-(дифторметил)-3-[6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазину (90 мг, 0,263 ммоля) в NMP (0,5 мл). Раствор охлаждали в бане со льдом и добавляли метансульфонилхлорид (30,1 мг, 20,35 мкл, 0,263 ммоля). Через 5 мин реакцию останавливали путем добавления воды. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и чистые фракции объединяли и концентрировали и получали 6-(дифторметил)-3-[6-(1-метилсульфонил-2,3,6,7-тетрагидроазепин-4-ил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин в виде желтовато-коричневого твердого вещества (39 мг, 35%); MS m/z: 421,0 $(M+H)^+$.

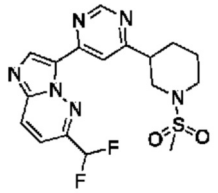
Стадия 3: 6-(Дифторметил)-3-[6-(1-метилсульфонилазепан-4-ил)пиримидин-4-ил] имидазо[1,2-b]пиридазин

[001354] 6-(Дифторметил)-3-[6-(1-метилсульфонил-2,3,6,7-тетрагидроазепин-4-ил) пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин (39 мг, 0,093 ммоля) суспендировали в MeOH (5 мл). Смесь дегазировали (×5 цикла вакуум - N_2), добавляли затем Pd на C, влажный, Degussa (1,9 мг, 0,018 ммоля) и смесь дегазировали с помощью N_2 (×5 циклов). Реакционную смесь гидрировали в течение 16 ч при температуре окружающей среды с подачей H_2 из баллона. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде бледно-желтого твердого вещества (17,6 мг, 43%).

[001355] Следующие энантиомеры получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 19, и выделяли с помощью хиральной SFC:

(R)-6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-b]пиридазин и (S)-6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин; II-275 и II-276 (в произвольном порядке).

Пример 20: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, II-21



Стадия 1: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)пиримидин-4-ил) имидазо[1,2-b]пиридазин

[001356] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (100 мг, 0,355 ммоля), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (109,8 мг, 0,355 ммоля) и водный раствор K_2CO_3 (888 мкл

2 М, 1,776 ммоля) объединяли в 1,4-диоксане (1,5 мл). Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (14,5 мг, 0,018 ммоля) и смесь дегазировали (×2 цикла вакуум - N_2), затем реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой. Органический экстракт промывали рассолом, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/PE при элюировании в градиентном режиме). Чистые фракции концентрировали в вакууме, остаток переносили в DCM (2 мл) и добавляли TFA (607,4 мг, 410 мкл, 5,326 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и концентрировали в вакууме. Остаток загружали в картридж SCX-2 и промывали смесями DCM-MeOH. Продукт элюировали с помощью 2 М NH_3 в MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(6-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (55 мг, 47%); MS m/z: 329,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b] пиридазин

[001357] Pd на C, влажный, Degussa (45,4 мг, 0,426 ммоля) добавляли к 6-(дифторметил) -3-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-5-ил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазину (200 мг, 0,61 ммоля) и смесь растворяли в MeOH (26 мл). Смесь дегазировали (×5 циклов), затем гидрировали в течение 16 ч (H_2 под давлением из баллона). Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин; MS m/z: 331,3 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001358] К раствору 6-(дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-b]пиридазина (7,7 мг, 0,023 ммоля) и DIPEA (20,2 мкл, 0,116 ммоля) в ацетонитриле (0,2 мл) добавляли метансульфонилхлорид (2,7 мг, 2 мкл, 0,023 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 6-(дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (6 мг, 58%).

[001359] Следующее соединение получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 20:

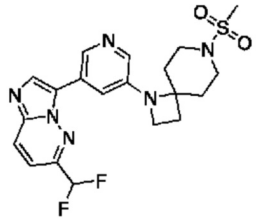
6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-b]пиридазин II-250.

[001360] Следующие соединения получали в соответствии со стадией 1 и стадией 2 примера 20:

6-(Дифторметил)-3-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b] пиридазин II-357;

6-(Дифторметил)-3-(6-тетрагидропиран-4-илпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-358.

Пример 21: 6-(Дифторметил)-3-(5-(7-(метилсульфонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, II-42



Стадия 1: 3-(5-Бромпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001361] Смесь 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (250 мг, 0,847 ммоля), 3-бром-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (200,5 мг, 0,706 ммоля), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (57,7 мг, 0,071 ммоля) и Na_2CO_3 (706 мкл 2 М, 1,412 ммоля) в THF (3,5 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Суспензию нагревали при 65°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 3-(5-бромпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 325,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-(5-(7-(метилсульфонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001362] Смесь 3-(5-бром-3-пиридил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (50 мг, 0,154 ммоля), 7-метилсульфонил-1,7-диазаспиро[3.5]нонана (47,1 мг, 0,231 ммоля), Cs_2CO_3 (100,2 мг, 0,308 ммоля), $Pd_2(dba)_3$ (7,0 мг, 0,008 ммоля) и Xantphos (8,9 мг, 0,015 ммоля) в 1,4-диоксане (737 мкл) дегазировали азотом. Затем суспензию нагревали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 6-(дифторметил)-3-(5-(7-(метилсульфонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин (3,41 мг, 3%).

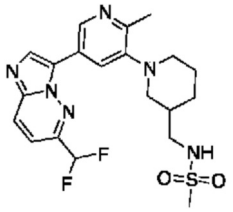
[001363] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 21:

N-((1-(5-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-87;

6-(Дифторметил)-3-(5-(2-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-101;

1-(4-(5-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)этанон II-171.

Пример 22: N-((1-(5-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-49



Стадия1: 3-(5-Бром-6-метилпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин и 3-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001364] Смесь трибутил-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]станнана

(104 мг, 0,227 ммоля), 3,5-дибром-2-метилпиридина (62,6 мг, 0,250 ммоля) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15,9 мг, 0,023 ммоля) в DMF (1,5 мл) дегазировали азотом и затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали насыщенными водными растворами NH_4Cl, $NaHCO_3$ и рассолом. Органический экстракт сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали смесь 3-(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина и 3-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: N-((1-(5-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид и N-((1-(5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид

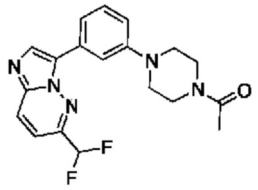
[001365] Смесь 3-(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина и 3-(5-бром-2-метилпиридин-3-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина, N-(3-пиперидилметил)метансульфонамида (27,2 мг, 0,141 ммоля), $Pd_2(dba)_3$ (3,4 мг, 0,006 ммоля), Xantphos (6,8 мг, 0,012 ммоля) и Cs_2CO_3 (76,8 мг, 0,236 ммоля) в 1,4-диоксане (589 мкл) дегазировали азотом. Затем суспензию нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 2 разделяемых региоизомерных продукта. Чистые фракции лиофилизировали и получали N-((1-(5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (4 мг, 3,8%) и N-((1-(5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (2,3 мг, 2,0%).

[001366] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 22:

6-(Дифторметил)-3-(6-метил-5-(7-(метилсульфонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-44;

N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-5-метилпиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-53.

Пример 23: 1-(4-(3-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон, II-150



Стадия1: 6-(Дифторметил)-3-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001367] Смесь 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (82 мг, 0,278 ммоля), 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазина (80 мг, 0,278 ммоля), $Pd(PPh_3)_4$ (16,1 мг, 0,014 ммоля) и Na_2CO_3 (416,8 мкл 2 М, 0,834 ммоля) в 1,4-диоксане (1,4 мл) дегазировали с помощью N_2 и затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(3-пиперазин-1-илфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS m/z: 330,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 1-(4-(3-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил)пиперазин-

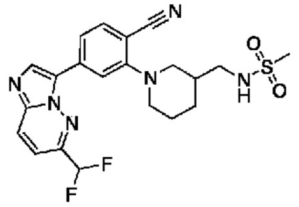
1-ил)этанон

[001368] Ацетилхлорид (32,7 мг, 29,6 мкл, 0,417 ммоля) и DMAP (1,7 мг, 0,014 ммоля) последовательно добавляли к раствору 6-(дифторметил)-3-(3-пиперазин-1-илфенил) имидазо[1,2-b]пиридазина (91,6 мг, 0,278 ммоля) и Et_3N (112,5 мг, 155 мкл, 1,112 ммоля) в DCM (2 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли MeOH и затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(4-(3-(6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон (20,3 мг, 13%).

[001369] Следующее соединение получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 23:

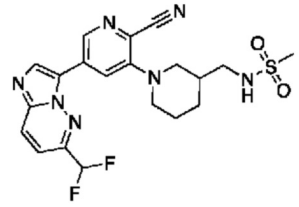
6-Хлор-3-(2-фенилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-27.

Пример 24: N-((1-(2-Циано-5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-82



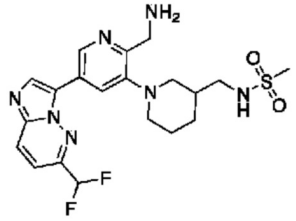
[001370] N-(3-Пиперидилметил)метансульфонамид (150 мг, 0,78 ммоля), 4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-фторбензонитрил (75 мг, 0,26 ммоля) и K_2CO_3 (71,9 мг, 0,52 ммоля) объединяли в DMF (5 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(2-циано-5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (46 мг, 37%).

Пример 25: N-((1-(2-Циано-5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-117



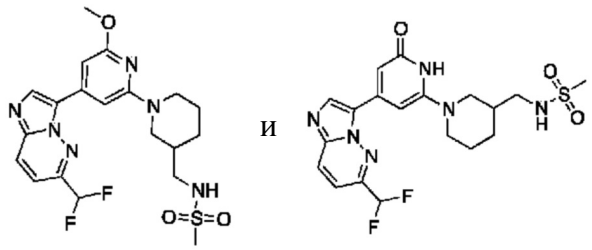
[001371] 5-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-3-фторпиридин-2-карбонитрил (40 мг, 0,138 ммоля), N-(3-пиперидилметил)метансульфонамид (53,2 мг, 0,277 ммоля) и DIPEA (96,4 мкл, 0,553 ммоля) нагревали в NMP (800 мкл) при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(2-циано-5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил) метансульфонамид (27,5 мг, 31%).

Пример 26: N-((1-(2-(Аминометил)-5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-73



[001372] MeOH (0,8 мл) и HCl (114,2 мкл 12 М, 1,371 ммоля) добавляли к N-[[1-[2-циано-5-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-3-пиридил]-3-пиперидил]метил] метансульфонамиду (40 мг, 0,087 ммоля) и $Pd(OH)_2$ на угле (12,2 мг, 0,087 ммоля). Суспензию перемешивали при избыточном давлении водорода (под давлением из баллона) в течение 6 ч, затем катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(2-(аминометил)-5-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (15,2 мг, 24%).

Пример 27: N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-142 и N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-141



[001373] N-(3-Пиперидилметил)метансульфонамид (34,6 мг, 0,18 ммоля), 3-(2-хлор-6-метокси-4-пиридил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (28,0 мг, 0,09 ммоля и DIPEA (46,5 мг, 62,7 мкл, 0,36 ммоля) нагревали в NMP (700 мкл) при 190°C в течение 16 ч. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (16,5 мг, 28%) и N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (11,9 мг, 21%).

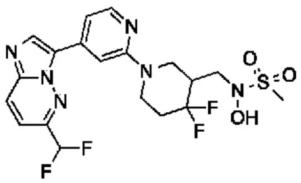
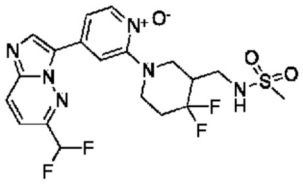
[001374] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 27:

(S)-N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-111;

(S)-N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-120.

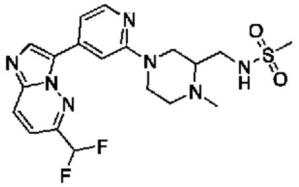
Пример 28: N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-гидроксиметансульфонамид , II-131 и

2-(4,4-дифтор-3-(метилсульфонамидометил)пиперидин-1-ил)-4-(6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-1-оксид, II-132

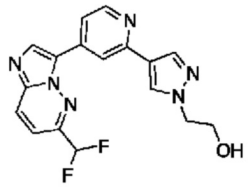
[001375] N-[[1-[4-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-4,4-дифтор-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (50 мг, 0,106 ммоля) (II-153) и м-CPBA (20 мг, 0,106 ммоля) объединяли в DCM (15 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[[1-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]-4,4-дифтор-3-пиперидил]метил]-N-гидроксиметансульфонамид (2,4 мг) и N-[[1-[4-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил]-4,4-дифтор-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (2,2 мг)

Пример 29: N-((4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид,II-98



[001376] К раствору (4-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метанола (17 мг, 0,045 ммоля, синтезировали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 5), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (16 мг, 0,082 ммоля) и PPh_3 (37 мг, 0,141 ммоля) в THF (1 мл) по каплям добавляли DEAD (15 мкл, 0,095 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 18 ч. Раствор подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в DCM (1 мл) и TFA (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((4-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид (10 мг, 49%).

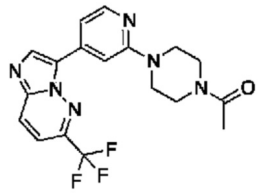
Пример 30: 2-(4-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол, II-113



[001377] (2-Хлор-4-пиридил)бороновую кислоту (64 мг, 0,407 ммоля) добавляли к раствору 6-(дифторметил)-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (100 мг, 0,339 ммоля), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)хлорида с дихлорметаном (27,7 мг, 0,034 ммоля) и Na_2CO_3 (508,5 мкл 2 М, 1,017 ммоля) в 1,4-диоксане (6 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей

среды к смеси добавляли 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]этанол (40,4 мг, 0,169 ммоля), затем $Pd(PPh_3)_4$ (19,6 мг, 0,017 ммоля). Смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин при 140°C, затем концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 2-(4-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол (4,5 мг, 3,7%).

Пример 31: 1-(4-(4-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон, II-223



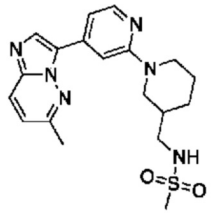
Стадия 1: 1-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

[001378] Ацетилхлорид (280 мкл, 3,938 ммоля) добавляли к раствору 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазина (750 мг, 2,59 ммоля) и Et_3N (900 мкл, 6,46 ммоля) в DCM (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Остаток сразу очищали путем его пропускания через картридж 10 г Florisil при элюировании смесью от 0 до 50% EtOAc/петролейный эфир. Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанон (693,3 мг, 81%) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, J=4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (dd, J=4,8, 0,7 Hz, 1H), 3,55-3,52 (m, 6H), 3,48-3,46 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); MS m/z: 332,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 1-(4-(4-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон

[001379] Смесь 3-йод-6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (45,4 мг, 0,145 ммоля), 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанона (40 мг, 0,121 ммоля), $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,006 ммоля) и Na_2CO_3 (185 мкл 2 М) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и H_2O (0,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в потоке азота. Остаток растворяли в DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции собирали, пропускали через картридж с бикарбонатом натрия и сушили вымораживанием и получали 1-(4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (14,7 мг, 31%).

Пример 32: N-((1-(4-(6-Метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-183



[001380] N-(3-Пиперидилметил)метансульфонамид (42,1 мг, 0,219 ммоля), 3-(2-фтор-

4-пиридил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин (25 мг, 0,109 ммоля) и DIPEA (42,5 мг, 57,2 мкл, 0,328 ммоля) объединяли в NMP (830 мкл) и нагревали при 140°C в герметизированной пробирке в течение 16 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(4-(6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (15 мг, 17%).

[001381] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 32:

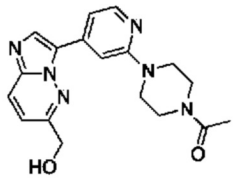
N-((1-(4-(6-(Метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-179;

N-((4-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил) метансульфонамид II-184;

1-(4-(4-(6-Метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон II-193;

2-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразин-6(2H)-он II-207.

Пример 33: 1-(4-(4-(6-(Гидроксиметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)этанон, II-185



Стадия 1: Этилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилат

[001382] 2-Бром-1,1-диэтоксиэтан (16,55 г, 12,63 мл, 84 ммоля) растворяли в бромиде водорода (3,52 мл 48% мас./об., 20,88 ммоля) и перемешивали при 120°C в течение 30 мин. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и добавляли EtOH (100 мл), затем $NaHCO_3$ (3,196 г, 38,04 ммоля) и этил-6-аминорпиридазин-3-карбоксилат (2 г, 12 ммоля). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Темно-коричневой реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении и получали темно-коричневое смолообразное вещество. Это вещество подвергали распределению между EtOAc и водой, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали коричневое масло, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в EtOAc) и получали коричневое твердое вещество. Это вещество перекристаллизовывали из смесей EtOAc/гексан и получали этил имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилат в виде светло-коричневого порошкообразного вещества (1,1 г, 48%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,43 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Стадия 2: Этил-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилат

[001383] Этил имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилат (500 мг, 2,615 ммоля) растворяли в 1 M монохлориде йода (9,153 мл 1 M, 9,153 ммоля) в пробирке высокого давления и охлаждали в бане со льдом. По каплям медленно добавляли пиридин (2,5 мл) и сразу после завершения добавления из реакционной смеси начинало осаждаться темно-желтое твердое вещество. Эту смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч, затем

ей давали охладиться до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали ярко-желтое твердое вещество. Это вещество растирали с эфиром и суспендированное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали пентаном (3×2 мл) и получали этил-3-йодимидазо[1,2-b] пиридазин-6-карбоксилат в виде ярко-желтого порошкообразного вещества (689,8 мг, 83%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,46 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Стадия 3: 3-(2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновая кислота

[001384] Смесь этил-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоксилата (114,9 мг, 0,362 ммоля), 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанона (100 мг, 0,302 ммоля, см. пример 31, стадия 1), $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0,016 ммоля) и Na_2CO_3 (454,8 мкл 2 М, 0,910 ммоля) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и H_2O (500 мкл) перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в потоке азота. Остаток растворяли в DMSO и TFA и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции собирали и лиофилизировали и получали 3-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-пиридил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества (72,9 мг, 49%).

Стадия 4: 1-(4-(4-(6-(Гидроксиметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)этанон, II-185

[001385] Et_3N (50 мкл, 0,359 ммоля) добавляли к суспензии 3-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-пиридил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновой кислоты (соль с TFA) (68 мг, 0,137 ммоля) в THF (5 мл) и смесь охлаждали до -20°C. Добавляли изобутилхлорформиат (27 мкл, 0,208 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Добавляли борогидрид натрия (8 мг, 0,211 ммоля), затем метанол (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение еще 30 мин. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и давали нагреться до температуры окружающей среды. Добавляли воду для растворения твердых веществ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(4-(4-(6-(гидроксиметил)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон в виде белого твердого вещества (22,8 мг, 35%).

[001386] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной стадии 3, описанной в примере 33:

1-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-1,4-диазепан-5-он II-187;

(S)-1-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид II-189;

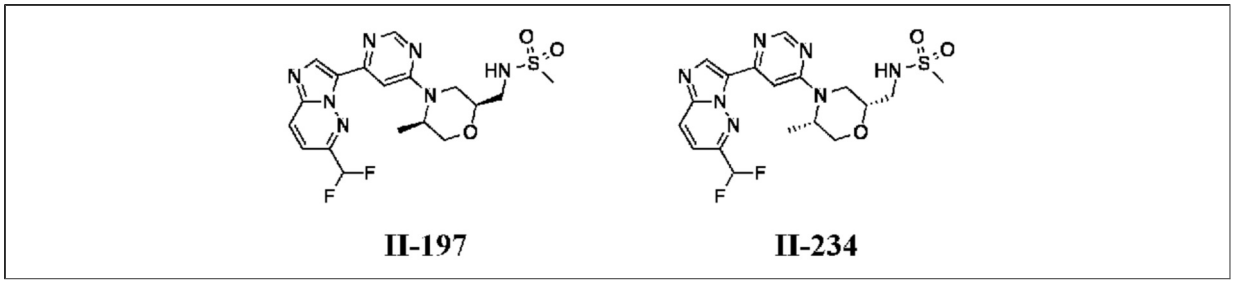
4-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин II-194;

6-Хлор-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-195;

1-(4-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон II-208;

6-Хлор-3-(2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-220.

Пример 34 : N-(((2S,5R)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-5-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-197 и N-(((2R,5S) -4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-234



II-197 II-234

Стадия 1: (4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилморфолин-2-ил)метилметансульфонат.

[001387] В атмосфере N_2, Et_3N (200 мкл, 1,43 ммоля) и метансульфонилхлорид (80 мкл, 1,03 ммоля) последовательно добавляли к охлажденному льдом раствору [4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилморфолин-2-ил] метанола (300 мг, 0,79 ммоля, получали в соответствии с методологии, аналогичной описанной в примере 1) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, затем баню со льдом удаляли и суспензию перемешивали при температуре окружающей среды. Через 18 ч добавляли DMF (2 мл), затем Et_3N (200 мкл, 1,43 ммоля) и метансульфонилхлорид (80 мкл, 1,03 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические вещества сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме и сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) -5-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид.

[001388] К неочищенному веществу, полученному на стадии 1, добавляли DMF (5 мл), метансульфонамид (300 мг, 3,15 ммоля) и твердый K_2CO_3 (500 мг, 3,62 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 дней в атмосфере N_2. Неочищенную смесь сначала очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента), затем стереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC и получали N-(((2S,5R)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-197 (33 мг, 9,1%) и N-(((2R,5S)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-5-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-234 (27 мг, 7,4%).

[001389] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 34:

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-345;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-346;

N-((7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метил)метансульфонамид II-375;

N-((7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-окса-7-

азаспиро[2.5]октан-5-ил)метил)метансульфонамид II-383;

N-((7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-5-ил)метил)метансульфонамид II-384;

(S)-(((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)метил)имино)диметил-λ6-сульфанон II-410;

N-((6-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-440;

N-((6-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-441;

N-((6-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-443;

N-((6-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-444;

N-((3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)метил)метансульфонамид II-447;

N-[[4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3,6,6-триметилморфолин-2-ил]метил]метансульфонамид II-458;

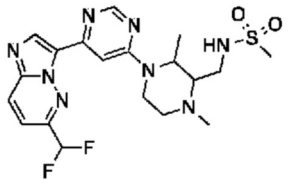
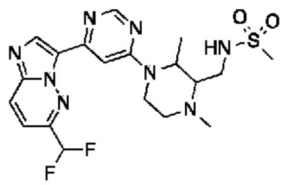
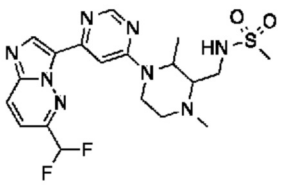
N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-549;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-(2-метоксиэтокси)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-550;

N-((1-(трет-Бутил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-559.

Пример 35 : N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-312 (смесь стереоизомеров),

N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-363 (один стереоизомер) и N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-364 (один стереоизомер)

	один стереозомер	один стереозомер
		
II-312	**II-363**	**II-364**

[001390] Смесь N-[[4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-метилпиперазин-2-ил]метил]метансульфонамида (500 мг, 1 ммоля, получали в соответствии с методологии, аналогичной описанной в примере 1), муравьиной кислоты (2 мл 50% мас./мас., 24,3 ммоля) и формальдегида (2 мл 37% мас./об., 24,65 ммоля) в MeOH (2 мл) в герметичном сосуде перемешивали при 100°C. Через 12 ч смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции сушили вымораживанием и получали N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-312.

[001391] Стереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC и получали N-((4-(6-

(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-363 (58,9 мг, 69%) и N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-364 (63,3 мг, 74%).

[001392] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 35:

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-этил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-340;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,6-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-418;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,5-диметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-423;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3,6-триметилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-448;

(S)-1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)циклопропан-1-ол II-459;

N-((1-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-463;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)этил)метансульфонамид II-473;

N-(1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)этил)метансульфонамид II-474;

N-((1-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-478 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

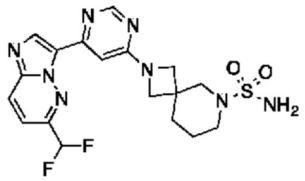
N-((1-Циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-479 (один стереоизомер, выделяли с помощью хиральной SFC);

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)ацетамид II-492;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)этан-1-ол II-514;

2-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиперазин-2-ил)этан-1-ол II-536.

Пример 36: 2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-сульфонамид, II-284;



[001393] Смесь 3-(6-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (50 мг, 0,13 ммоля, получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной в примере 59) и сульфамида (129 мг, 1,34 ммоля) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали в микроволновой печи Антона-Парра при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 2-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-

диазаспиро[3.5]нонан-6-сульфонамид II-284 (4 мг, 6,6%).

[001394] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 36:

2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-сульфонамид II-285;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-сульфонамид II-286;

диамид 1-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)-1-метилсерной кислоты II-311;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-сульфонамид II-332;

6-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро [3.5]нонан-2-сульфонамид II-333;

8-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-сульфонамид II-334;

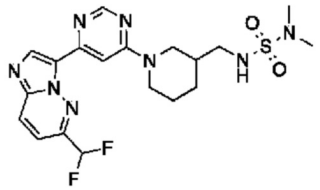
1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-сульфонамид II-335;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-6H-пирроло[2,3-c]пиридин-6-сульфонамид II-344;

диамид N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)серной кислоты II-347;

6-(Дифторметил)-3-[6-[2-метил-3-[(сульфамоиламино)метил]-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-387.

Пример 37: Диамид 3-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-1,1-диметилсерной кислоты, II-348



[001395] [1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]метанамин (7,5 мг, 0,02 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 59) и DIPEA (8,1 мг, 11 мкл, 0,062 ммоля) объединяли в NMP (1 мл) и добавляли N, N-диметилсульфамоилхлорид (3 мг, 2,24 мкл, 0,021 ммоля). Смесь выдерживали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали диамид 3-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-1,1-диметилсерной кислоты II-348 в виде белого твердого вещества (3,67 мг, 37%).

[001396] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 37:

Диамид 3-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)-1,1-диметилсерной кислоты II-349;

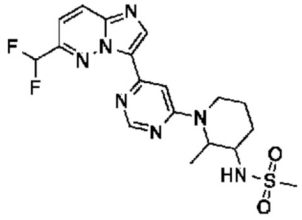
Диамид 1-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)-3-метилсерной кислоты II-385;

Диамид 1-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)-3-метилсерной кислоты II-386;

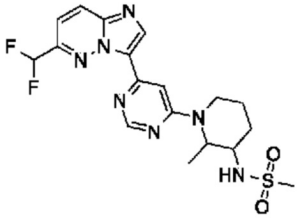
Диамид 1-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)

пирролидин-3-ил)метил)серной кислоты II-415.

Пример 38: N-[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метил-3-пиперидил]метансульфонамид, II-377 и II-374



II-377



II-374

[001397] К раствору 1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-амина (получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 59) в DCM (2 мл) добавляли Et_3N (108 мг, 150 мкл, 1,06 ммоля), затем метансульфонилхлорид (57 мг, 39 мкл, 0,50 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метил-3-пиперидил]метансульфонамид II-377 и N-[1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метил-3-пиперидил]метансульфонамид II-374.

[001398] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 38:

2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-(метилсульфонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан II-54;

7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан II-56;

6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(метилсульфонил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-70;

6-(Дифторметил)-3-(6-(8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[4.2.0]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-181;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метанон II-206;

N-(((3R,4R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-237;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-238;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)циклопропансульфонамид II-262;

8-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан II-273;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-9-(метилсульфонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан II-287;

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-(метилсульфонил)-1-окса-4,8-диазаспиро[5.5]ундекан II-288;

N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)оксетан-3-сульфонамид II-289;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-

3-ил)метанамин II-409 (с использованием только стадии 1 примера 38);

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-412;

(S)-N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)оксетан-3-сульфонамид II-419;

(S)-1-Циклопропил-N-(1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид II-420;

(S)-N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)этансульфонамид II-421;

диамид (S)-1-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)-3-метилсерной кислоты II-422;

N-(1-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-ил)циклопропил)метансульфонамид II-439;

(S)-N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)циклопропансульфонамид II-442;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-445;

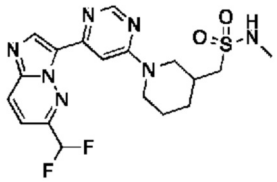
N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-446;

8-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-сульфонамид II-535;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-551;

N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид II-552.

Пример 39: 1-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид, II-236



[001399] Смесь [1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]метансульфонамида (8 мг, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 1), K_2CO_3 (2,6 мг, 0,019 ммоля) и йодметан (2,7 мг, 1,2 мкл, 0,019 ммоля) в DMF (0,5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Добавляли K_2CO_3 (2,6 мг, 0,019 ммоля) и йодметан (2,7 мг, 1,2 мкл, 0,019 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 6 ч. Нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид II-236 (1,2 мг, 2,9%).

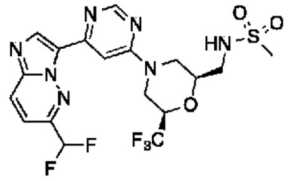
Пример 40: N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-350, II-388, II-389



II-350 II-388 II-389

[001400] Раствор N-[[1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4-гидрокси-4-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (200 мг, 0,43 ммоля) в DCM (10 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота, затем по каплям добавляли DAST (150 мкл, 1,13 ммоля). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин, затем охлаждающую баню удаляли. Смесь осторожно выливали в холодный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали рацемическую смесь N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-350, который дополнительно очищали с помощью хиральной SFC и получали энантиомерно чистый N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-388 (19 мг, 9,5%) и N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-4-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид II-389 (6,6 мг, 3,3%).

Пример 41: N-(((2S,6R)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-331



[001401] К раствору [(2S,6S)-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-6-(трифторметил)морфолин-2-ил]метанола (68,4 мг, 0,16 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 1), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (45 мг, 0,23 ммоля) и PPh_3 (125 мг, 0,47 ммоля) в THF (5 мл) по каплям добавляли DEAD (55 мкл, 0,35 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток повторно растворяли в DCM (5 мл) и TFA (1 мл, 13 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4,5 ч и растворитель удаляли в вакууме. Вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Фракции, содержащие продукт, собирали, пропускали через картридж с бикарбонатом натрия и сушили вымораживанием и получали N-[[(2S,6S)-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-6-(трифторметил)морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид II-331 (46,3 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

[001402] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 41:

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-

этилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-267;

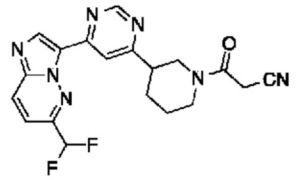
N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-этилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-269;

N-(((2R,6S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-306;

N-(((2S,6S)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-307;

N-(((2R,6R)-4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид II-330.

Пример 42: 3-(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил, II-30



[001403] Раствор 6-(дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-b]пиридазина (20 мг, 0,06 ммоля, полученный с использованием стадии 1 и стадии 2 примера 20) в MeCN (0,6 мл) добавляли к раствору 2-цианоуксусной кислоты (5,2 мг, 0,06 ммоля), (диметиламино)-N, N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси) метаниминий гексафторфосфата (25,3 мг, 0,066 ммоля) и DIPEA (42 мкл, 0,24 ммоля) в MeCN (0,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь сразу очищали с помощью обращенной фазы (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 3-(3-(6-(6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил II-30 (11 мг, 44%).

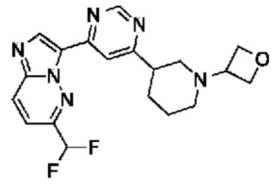
[001404] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 42:

(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанон II-41;

1-(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он II-222;

1-(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-1-ил)этан-1-он II-253.

Пример 43: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил) имидазо[1,2-b]пиридазин, II-180



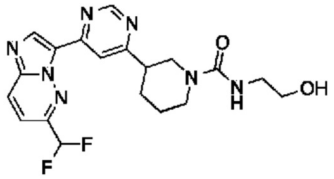
[001405] 6-(Дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b] пиридазин (20 мг, 0,06 ммоля, полученный с использованием стадии 1 и стадии 2 примера 20) растворяли в THF (200 мкл) и добавляли оксетан-3-он (6,5 мг, 0,091 ммоля). Через 10 мин реакционную смесь охлаждали примерно до 10°C, затем порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (25,7 мг, 0,12 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь подвергали

распределению между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сразу очищали с помощью обращенной фазы (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 6-(дифторметил)-3-(6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-180 (11 мг, 38%).

[001406] Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC и получали:

(R)-6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин и (S)-6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин; II-241 и II-242 (в произвольном порядке).

Пример 44: 3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид, II-178

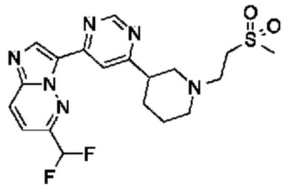


[001407] бис-(Трихлорметил)карбонат (14,4 мг, 0,048 ммоля) добавляли к раствору 6-(дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (20 мг, 0,06 ммоля, полученный с использованием стадии 1 и стадии 2 примера 20) и DIPEA (39 мг, 53 мкл, 0,30 ммоля) в DCM (750 мкл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Добавляли этаноламин (4,4 мг, 4,4 мкл, 0,072 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток сразу очищали с помощью обращенной фазы (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 3-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид II-178 (10 мг, 38%).

[001408] Следующее соединение получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 44 :

3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксамид II-254.

Пример 45: 6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, II-48



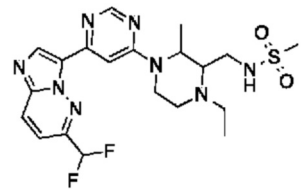
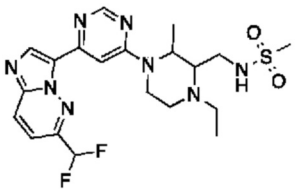
[001409] 1-Метисульфонилэтилен (8,8 мг, 7,3 мкл, 0,083 ммоля) добавляли к раствору 6-(дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (25 мг, 0,075 ммоля, полученный с использованием стадии 1 и стадии 2 примера 20) в этаноле (625 мкл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента).

Чистые фракции лиофилизировали и получали 6-(дифторметил)-3-(6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-48 (6,9 мг, 16%).

[001410] Следующее соединение получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 45:

6-(Дифторметил)-3-(6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-255.

Пример 46: N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-этил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-542 и N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-этил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-543

	
(один стереоизомер)	(один стереоизомер)
II-542	II-543

[001411] N-[[4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-метилпиперазин-2-ил]метил]метансульфонамид II-313 (200 мг, 0,44 ммоля) растворяли в DMF (1,8 мл), затем добавляли этилйодид (138 мг, 71 мкл, 0,88 ммоля), затем карбонат калия (92 мг, 0,66 ммоля). Затем раствор нагревали при 60°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (3 мл) и нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат сразу очищали с помощью обращенной фазы (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-этил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-482 (130 мг, 62%).

[001412] Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC и получали:

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-этил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-542 (50 мг, 47%) и N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-этил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-543 (45 мг, 41%).

[001413] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 46:

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-494;

N-((1-(Циклопропилметил)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-495;

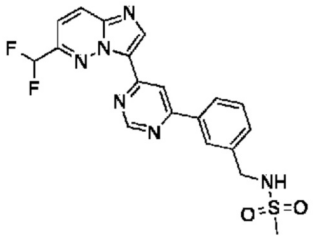
N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-507;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-1-(метил-d3)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-523;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-1-(метил-d3)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-561;

N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-1-(метил-d3)пиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид II-562.

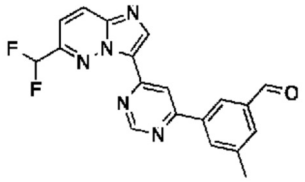
Пример 47: N-[[3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]фенил]метил]метансульфонамид, II-576



[001414] Смесь $Pd(PPh_3)_4$ (8 мг, 0,007 ммоля), Na_2CO_3 (213 мкл 2 М, 0,42 ммоля), [3-(метансульфонамидометил)фенил]бороновой кислоты (42,3 мг, 0,185 ммоля) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (40 мг, 0,14 ммоля) в 1,4-диоксане (2,4 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между DCM и водой, слои разделяли и органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с 2 мл MeOH. Нерастворимое вещество отфильтровывали и собирали и получали N-[[3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]фенил]метил]метансульфонамид II-576 (9 мг, 14%).

[001415] Следующие соединения получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 47:

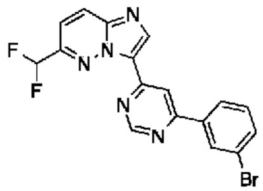
3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилбензальдегид;



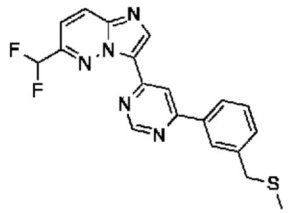
[3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилфенил]метанол II-655;

1-(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)этан-1-ол II-656;

3-(6-(3-Бромфенил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин;

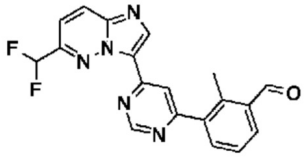


6-(Дифторметил)-3-[6-[3-(метилсульфанилметил)фенил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин;



3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-

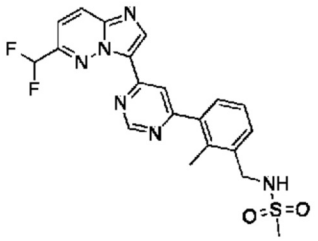
метилбензальдегид;



3-[6-(1-Тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]-6-(трифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин II-708;

6-(Дифторметил)-3-[6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]имидазо [1,2-b]пиридазин II-709.

Пример 48: N-[[3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]метансульфонамид, II-575



Стадия 1: [3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метанол

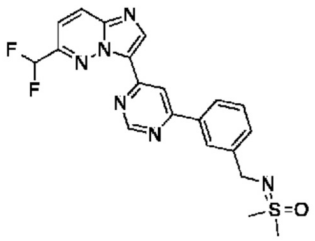
[001416] Борогидрид натрия (1,7 мг, 0,044 ммоля) добавляли к суспензии 3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метилбензальдегида (32 мг, 0,09 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 47) в MeOH (2 мл) и DCM (1 мл). Через 1 мин реакцию останавливали с помощью 1 капли 1 M HCl и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали [3-[6-[6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метанол (32 мг, 99%).

Стадия 2: N-[[3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] -2-метилфенил]метил]метансульфонамид, II-575

[001417] Изопропил-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (30 мкл, 0,15 ммоля) в DCM (0,5 мл) медленно добавляли к суспензии [3-[6-[6-(дифторметил) имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метанола (31 мг, 0,08 ммоля), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (33 мг, 0,17 ммоля) и PS-PPh_3 (80 мг 2,11 ммоль/г, 0,17 ммоля) в DCM (3 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Дополнительно добавляли PS-PPh_3 (80 мг 2,11 ммоль/г, 0,17 ммоля) и трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамат (33 мг, 0,17 ммоля), затем раствор изопропил-N-изопропоксикарбонилиминокарбамата (30 мкл, 0,15 ммоля) в DCM (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции объединяли и концентрировали и оставшееся твердое вещество сушили в течение ночи при 60°C с помощью осушающего поршня и получали N-[[3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2 - метилфенил]метил]метансульфонамид (13 мг, 35%).

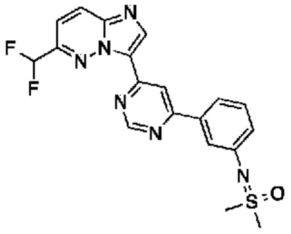
Пример 49: ((3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)

бензил)имино)диметил-λ6-сульфанон, II-595



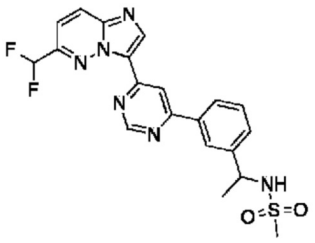
[001418] Смесь (3-бромфенил)метилиминодиметилоксо-λ6-сульфана (139 мг, 0,53 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 47), ацетата калия (260 мг, 2,7 ммоля), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (202 мг, 0,8 ммоля) и Pd(dppf)Cl_2.DCM (44 мг, 0,05 ммоля) в DMF (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Добавляли Na_2CO_3 (795 мкл 2 M, 1,6 ммоля), $Pd(PPh_3)_4$ (30,6 мг, 0,03 ммоля) и 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (134 мг, 0,48 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали ((3-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензил)имино)диметил-λ6-сульфанон (14 мг, 5%).

Пример 50: [3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]фенил] иминодиметилоксо-λ6-сульфан, II-599



[001419] 3-[6-(3-Бромфенил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (110 мг, 0,27 ммоля) (получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 47), иминодиметилоксо-λ6-сульфан (32 мг, 0,34 ммоля), ди-трет-бутил-(2-фенилфенил)фосфан (23 мг, 0,078 ммоля), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (25 мг, 0,027 ммоля), 2-метилпропан-2-олат (натриевая соль) (39 мг, 0,4 ммоля) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали (N_2), затем нагревали при 90°C в течение 15 мин. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Чистые фракции объединяли и сушили вымораживанием и получали [3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]фенил] иминодиметилоксо-λ6-сульфан (41 мг, 36%).

Пример 51: N-[1-[3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]фенил]этил]метансульфонамид, II-609

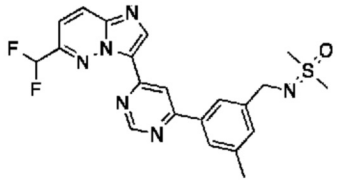


[001420] При перемешивании к раствору 1-[3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]фенил]этанола (130 мг, 0,35 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 47), трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамата (138,2 мг, 0,7 ммоля) и PS-PPh_3 (334 мг, 0,7 ммоля) добавляли DIAD (103 мкл, 0,5 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Дополнительно последовательно добавляли трет-бутил-N-метилсульфонилкарбамат (138 мг, 0,7 ммоля), PS-PPh_3 (334 мг 2,12 ммоль/г, 0,7 ммоля) и DIAD (103 мкл, 0,5 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и DCM и загружали в картридж SCX-2, промывали смесями DCM/MeOH. Продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH и основной элюент концентрировали в вакууме. К остатку добавляли DCM (5 мл), затем TFA (3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[1-[3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил] фенил]этил] метансульфонамид (12,9 мг, 7%)

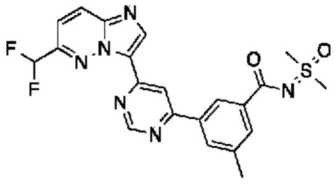
[001421] Следующее соединение получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 51:

N-(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилбензил)метансульфонамид II-612.

Пример 52: [3-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилфенил]метилиминодиметилоксо-λ6-сульфан, II-610 и 3-(6-(6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)-5-метилбензамид, II-611



II-610

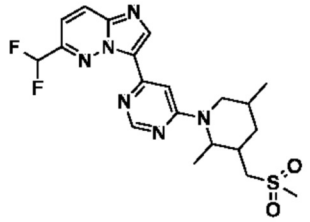
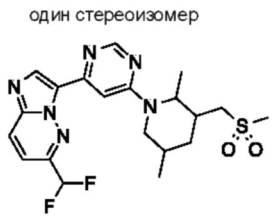
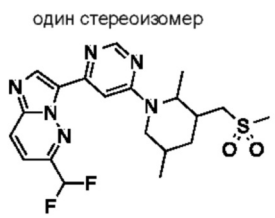


II-611

[001422] Раствор 3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилбензальдегида (130 мг, 0,36 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 47), иминодиметил-λ6-сульфанона (100 мг, 1 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (150 мг, 0,7 ммоля) в DCE (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Дополнительно добавляли иминодиметил-λ6-сульфанон (100 мг, 1 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (150 мг, 0,7 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Добавляли иминодиметил-λ6-сульфанон (99,4 мг, 1,1 ммоля) и $NaBH(OAc)_3$ (150 мг, 0,7 ммоля) и смесь перемешивали

при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч. Смесь подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли и органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали [3-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилфенил]метилиминодиметилоксо-λ6-сульфан II-610 (30,8 мг, 14%) и 3-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)-5-метилбензамид II-611 (5 мг, 3%).

Пример 53: 6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин, II-587 и 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин, II-588

	 один стереоизомер	 один стереоизомер
II-588	II-625	II-626

Стадия 1: 6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфанилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин

[001423] Метантиолат натрия (683 мг, 9,7 ммоля) добавляли к раствору [1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-3-пиперидил]метилметансульфоната (757 мг, 1,6 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в синтезе 149) в EtOH (11 мл) и перемешивали при 0°C. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 5% DCM/MeOH при элюировании в градиентном режиме) и получали 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфанилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин (520 мг, 77%).

Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин

[001424] mCPBA (44 мг, 0,18 ммоля) порциями добавляли к охлажденному льдом раствору 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфанилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазина (30 мг, 0,07 ммоля) в DCM (615 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем реакцию останавливали водным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл). Смесь подвергали распределению между DCM и водой и органический слой промывали с помощью $NaHCO_3$ (×2), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток сразу очищали с помощью обращенной фазы (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-587 (5 мг, 15%) и 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-588 (1,9 мг, 5,9%).

[001425] Энантиомеры II-587 разделяли с помощью хиральной SFC и получали:

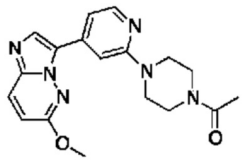
6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-625 и

6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфонилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-626.

[001426] Следующее соединение получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 53:

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-((метилсульфонил)метил)морфолин II-426.

Пример 54: 1-(4-(4-(6-Метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он трифторацетат, II-204



Стадия 1: 6-Хлор-3-(2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин

[001427] К раствору 6-хлор-3-йодимидазо[1,2-b]пиридазина (440 мг, 1,57 ммоля) в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин (350 мг, 1,21 ммоля), $Pd(PPh_3)_4$ (98 мг, 0,084 ммоля) и Na_2CO_3 (1,82 мл 2 М, 3,63 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 45 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали и получали 6-хлор-3-(2-(пиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин, который сразу использовали на следующей стадии.

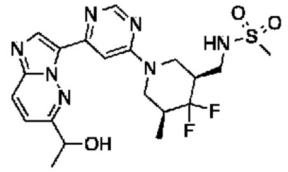
Стадия 2: 1-(4-(4-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

[001428] К раствору 6-хлор-3-(2-пиперазин-1-ил-4-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазина (700 мг, 2,22 ммоля) в DCM (10 мл) добавляли N, N,N′,N′-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)уронийтетрафторборат (714 мг, 2,22 ммоля), уксусную кислоту (200 мг, 190 мкл, 3,34 ммоля) и триэтиламин (450 мг, 620 мкл, 4,45 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и затем при 100°C в течение 45 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором лимонной кислоты и рассолом. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали и получали желтое масло, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, от 5 до 15% MeOH/NH_3 в DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали 1-[4-[4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанон (760 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества; MS m/z: 357,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 1-(4-(4-(6-Метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он трифторацетат, II-204

[001429] К раствору 1-[4-[4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанона (50 мг, 0,14 ммоля) в MeOH (7 мл) добавляли NaOMe (22,7 мг, 0,42 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 90 мин, затем сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(4-(4-(6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он трифторацетат (1 мг, 1,4%).

Пример 55: N-(((3S,5S)-4,4-Дифтор-1-(6-(6-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-337



Стадия 1: N-(((3S,5S)-1-(6-(6-ацетилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид

[001430] N-(((3S,5S)-1-(6-(6-ацетилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид получали из 1-(3-(6-хлорпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)этан-1-она по методике, аналогичной использованной в примере 1; MS m/z: 480,1 $(M+H)^+$.

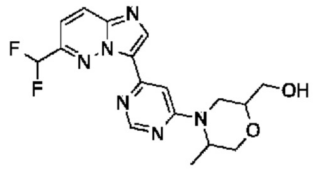
Стадия 2: N-(((3S,5S)-4,4-Дифтор-1-(6-(6-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-337

[001431] $NaBH_4$ (0,15 мг, 0,004 ммоля) добавляли к суспензии N-(((3S,5S)-1-(6-(6-ацетилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамида (2 мг, 0,004 ммоля) в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-(((3S,5S)-4,4-дифтор-1-(6-(6-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (1,8 мг, 69%).

[001432] Следующее соединение получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 55:

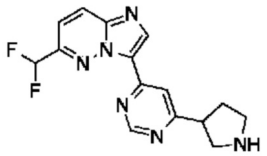
N-(((2S)-4-(6-(6-(1-Гидроксиэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид трифторацетат II-338.

Пример 56: [4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол, II-657



[001433] Смесь (5-метилморфолин-2-ил)метанола (250 мг, 1,906 ммоля), 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазина (250 мг, 0,888 ммоля) и DIPEA (300 мкл, 1,722 ммоля) в DMF (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 5 мин органический слой выделяли с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, элюирование смесью EtOAc/MeOH/петролейный эфир) давала [4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол (305 мг, 91%); MS m/z: 377,3 $(M+H)^+$.

Пример 57: 6-(Дифторметил)-3-[6-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин, II-658



Стадия 1: трет-Бутил-3-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат

[001434] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (300 мг, 1,07 ммоля), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат (314 мг, 1,07 ммоля) и 2 М водный раствор K_2CO_3 (2,66 мл 2 М, 5,33 ммоля) объединяли в 1,4-диоксане (4,5 мл) и добавляли комплекс 1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорида с дихлорметаном (43 мг, 0,05 ммоля). Смесь дегазировали и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и водой и фильтровали. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50-100% этилацетат в петролейном эфире при элюировании в градиентном режиме) давала трет-бутил-3-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат в виде мелкодисперсного белого порошкообразного вещества (150 мг, 32%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30-9,15 (m, 1H), 8,82-8,67 (m, 2H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 1,52-1,40 (m, 9H); MS m/z: 415,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-[6-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил]имидазо [1,2-b]пиридазин

[001435] трет-Бутил-3-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (150 мг, 0,32 ммоля) растворяли в DCM (6 мл) и добавляли TFA (1,2 мл, 16,0 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через картридж SCX-2 продукт элюировали 2 М раствором аммиака в MeOH и основной промывочный раствор концентрировали и получали 6-(дифторметил) -3-(6-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде бледно-желтого твердого вещества (100 мг, 100%); MS m/z: 315,0 $(M+H)^+$.

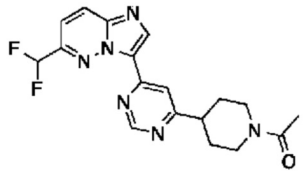
Стадия 3: 6-(Дифторметил)-3-(6-пирролидин-3-илпиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b] пиридазин II-658

[001436] Палладий (10% на угле, 23,7 мг, 0,22 ммоля) добавляли к 6-(дифторметил)-3-(6-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазину (100 мг, 0,32 ммоля) и добавляли MeOH (12,8 мл). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей водорода из баллона. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали и получали 6-(дифторметил)-3-[6-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил) пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин II-658 (100 мг, 85%).

[001437] Следующее соединение получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 57:

6-(Дифторметил)-3-(6-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-659.

Пример 58: 1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) -3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он, II-539



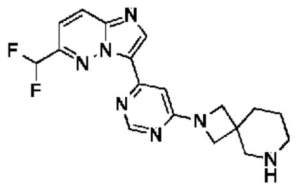
Стадия 1: 1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он

[001438] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (101 мг, 0,36 ммоля), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]этанон (135 мг, 0,54 ммоля) и 2 М насыщенный водный раствор K_2CO_3 (900 мкл 2 М, 1,80 ммоля) объединяли в 1,4-диоксане (1,5 мл). Смесь дегазировали, добавляли Pd(dppf)Cl_2.DCM (15 мг, 0,018 ммоля) и смесь дегазировали повторно, затем нагревали при 130°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и водой и фильтровали через целит. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (×2). Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 1-[4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]этанон в виде бледно-желтого твердого вещества (23 мг, 17%); MS m/z: 371,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 1-(4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-1-ил)этан-1-он

[001439] Смесь 1-[4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]этанона (23 мг, 0,062 ммоля) [смесь изомеров] и Pd на C, влажного, Degussa (28 мг 10% мас./мас., 0,026 ммоля) перемешивали при температуре окружающей среды с подачей H_2 из баллона. Через 3 ч катализатор отфильтровывали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 1-(4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он II-539 в виде белого твердого вещества (8 мг, 32%)

Пример 59: 3-[6-(2,8-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин, II-660



Стадия 1: трет-Бутил-2-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат

[001440] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (60 мг, 0,21 ммоля), трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (96 мг, 0,43 ммоля) и DIPEA (185 мкл, 1,07 ммоля) объединяли в NMP (2 мл) и нагревали в микроволновой печи в течение 35 мин при 120°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1%

NH_4OH в качестве элюента) и получали трет-бутил-2-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 3-[6-(2,8-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин, II-660

[001441] трет-Бутил-2-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат растворяли в DCM (3 мл) и TFA (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды смесь концентрировали. Остаток переносили в MeOH, пропускали через картриджи SPE с бикарбонатом и концентрировали и получали 3-[6-(2,8-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил) пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин в виде белого твердого вещества (100 мг, 100%); MS m/z: 372,1 $(M+H)^+$.

[001442] Следующие соединения получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 59:

1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2H-хиноксалин-5-ол II-628;

(3S)-1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-амин II-661;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин II-662;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-амин II-663;

2-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан II-664;

3-[6-(3,3a,4,5,6,6a-Гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиррол-1-ил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-665;

1-[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]-N-метилметанамин II-666;

4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин II-667;

3-[6-(2,6-Диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-668;

8-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан II-669;

3-[6-(2,3,4,4a,5,6,7,7a-Октагидропирроло[3,4-b]пиридин-1-ил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-670;

[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил] метанамин II-671;

[4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метанамин II-672;

2-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,8-диазаспиро [4.5]декан II-673;

3-(6-(1,6-Диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-674;

7-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро [4.5]декан II-675;

3-(6-(3,8-Диазабицикло[4.2.0]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин II-677;

1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-амин II-678;

3-[6-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-Октагидропирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)пиримидин-4-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин II-679;

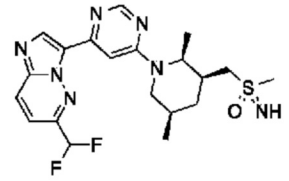
1-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-амин II-680;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанамин II-681;

1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифторпиперидин-3-амин II-682.

4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-окса-4,8-диазаспиро[5.5]ундекан II-683.

Пример 60: (((2S,3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон, II-607



Стадия 1: [1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-3-пиперидил]метилметансульфонат

[001443] Метансульфонилхлорид (188 мкл, 2,43 ммоля) добавляли к охлажденному раствору [1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-3-пиперидил]метанола (630 мг, 1,62 ммоля) и триэтиламина (452 мкл, 3,24 ммоля) в DCM (12,6 мл) и перемешивали в атмосфере азота. Через 15 мин при 0°C реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. После перемешивания в течение 10 мин слои разделяли с использованием картриджа для разделения фаз и органический слой концентрировали и получали [1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-3-пиперидил]метилметансульфонат в виде бесцветного масла, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 467,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфанилметил)-1-пиперидил] пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин

[001444] Метантиолат натрия (683 мг, 9,74 ммоля) добавляли к раствору [1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-3-пиперидил] метилметансульфоната (757 мг, 1,62 ммоля) в EtOH (11,2 мл) перемешивали при 0°C. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-5% MeOH в DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфанилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин (520 мг, 77% за две стадии); MS m/z: 419,3 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфинилметил)-1-пиперидил] пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин

[001445] mCPBA (276 мг, 1,12 ммоля) добавляли к охлажденному льдом раствору 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфанилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-

ил]имидазо[1,2-b]пиридазина (520 мг, 1,24 ммоля) в DCM (10,7 мл). Через 5 мин реакцию останавливали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин, затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, затем объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×20 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали и получали 6-(дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфинилметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин в виде бесцветного смолообразного вещества (530 мг, 98%); MS m/z: 435,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (((2S,3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон, II-607

[001446] 6-(Дифторметил)-3-[6-[2,5-диметил-3-(метилсульфинилметил)-1-пиперидил] пиримидин-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин (340 мг, 0,78 ммоля), карбамат аммония (244 мг, 3,13 ммоля) и диацетат йодбензола (756 мг, 2,35 ммоля) растворяли в MeOH (1,6 мл) и перемешивали в открытой колбе. Через 40 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-10% MeOH в DCM при элюировании в градиентном режиме) и получали смесь четырех стереоизомеров в виде бледно-желтого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента). Чистые фракции лиофилизировали и получали два набора по два изомера в каждом.

[001447] Хиральное разделение с использованием SFC давало:

(((2S,3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-607 в виде желтого твердого вещества (25 мг, 23%); MS m/z: 450,1 $(M+H)^+$.

(((2R,3R,5S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-604; MS m/z: 450,1 $(M+H)^+$.

(((2R,3R,5S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-605; MS m/z: 450,1 $(M+H)^+$ и

(((2S,3S,5R)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-606; MS m/z: 450,1 $(M+H)^+$.

[001448] Следующие соединения получали по методике, аналогичной использованной в примере 60:

((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-138;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-370;

((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин-2-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-425;

(S)-(((2S,3S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-485;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-486;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-

метилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-487;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-488;

(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-522;

(2-(1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)этил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-104;

(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-580;

(3-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-598;

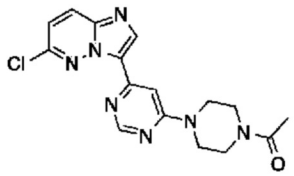
((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-636;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-637;

((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-638;

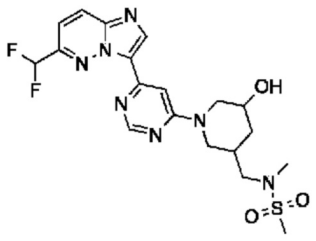
((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон II-639.

Пример 61: 1-[4-[6-(6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон, II-590



[001449] N-Бромсукцинимид (30,5 мг, 0,17 ммоля) при перемешивании добавляли к раствору 1-[4-[6-[(E)-2-этоксивинил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанона (45 мг, 0,16 ммоля) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (375 мкл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем добавляли раствор 6-хлорпиридазин-3-амин (21 мг, 0,16 ммоля) в 1,4-диоксане (63 мкл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и сразу очищали с помощью обращенной фазы (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 1-[4-[6-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон (0,9 мг, 2%).

Пример 62: N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид, II-235



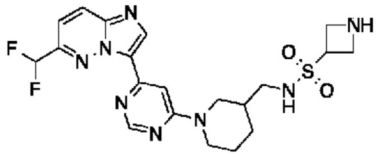
[001450] NaH (4 мг, 0,1 ммоля) добавляли к охлажденной льдом суспензии N-[[1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-гидрокси-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (40 мг, 0,088 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 1) в DMF (1 мл) и перемешивали в

атмосфере азота. Через 10 мин добавляли MeI (6 мкл, 0,096 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакцию останавливали путем добавления метанола (0,1 мл) и неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид (30 мг, 47%).

[001451] Следующее соединение получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 62:

(S)-N-((4-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метил)-N-метилметансульфонамид II-290.

Пример 63: N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)азетидин-3-сульфонамид, II-272



Стадия 1: трет-Бутил-3-(N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)сульфамоил)азетидин-1-карбоксилат

[001452] DIPEA (65 мкл, 0,38 ммоля) и трет-бутил-3-хлорсульфонилазетидин-1-карбоксилат (21 мг, 0,08 ммоля) добавляли к раствору [1-[6-[6-(дифторметил)имидазо [1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]метанамина (30 мг, 0,08 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 59) в ацетонитриле (600 мкл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч, затем разбавляли в DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали трет-бутил-3-(N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)сульфамоил)азетидин-1-карбоксилат (50 мг, 100%); MS m/z: 579,1 $(M+H)^+$.

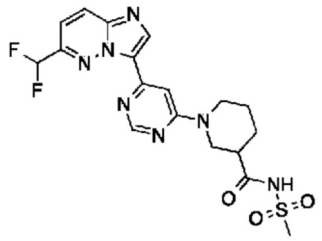
Стадия 2: N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)метил)азетидин-3-сульфонамид

[001453] TFA (148 мг, 100 мкл, 1,3 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-3-(N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил) метил)сульфамоил)азетидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,086 ммоля) в DCM (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток загружали в картридж SCX-2, промывали смесью DCM/MeOH и продукт элюировали с помощью 2 M NH_3 в MeOH. Основные промывочные растворы концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)азетидин-3-сульфонамид (7,5 мг, 17%).

[001454] Следующее соединение получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 63:

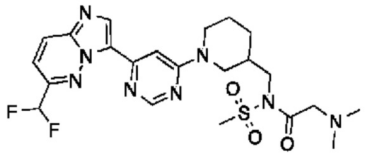
(S)-N-(1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)азетидин-3-сульфонамид II-435.

Пример 64: 1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид, II-460



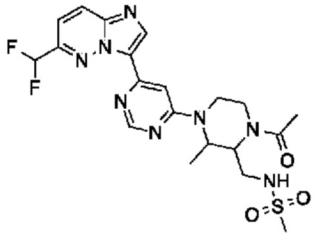
[001455] 3-(Этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амингидрохлорид (9 мг, 0,046 ммоля) добавляли к суспензии метансульфонамида (6 мг, 0,066 ммоля), DMAP (12 мг, 0,1 ммоля) и 1-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоновой кислоты (дитрифторацетат) (20 мг, 0,033 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 1) в CH_3CN (2 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента и получали 1-(6-(6-(дифторметил) имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид II-460 (14 мг, 64%).

Пример 65: N-((1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(диметиламино)-N-(метилсульфонил)ацетамид, II-456



[001456] N-[[1-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (50 мг, 0,114 ммоля) суспендировали в THF (2 мл) и добавляли NaH (9 мг, 0,23 ммоля). Через 5 мин добавляли 2-бромацетилбромид (23 мг, 0,11 ммоля) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Добавляли 2-бромацетилбромид (23 мг, 0,11 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 5 мин. Реакционную смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором NH_4Cl и DCM. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 2 M $HNMe_2$ в THF (4 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин, затем концентрировали в вакууме. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) давала N-((1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил) -2-(диметиламино)-N-(метилсульфонил)ацетамид II-456 (15 мг, 14%).

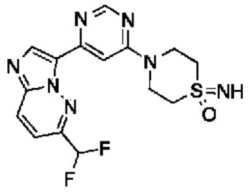
Пример 66: N-((1-Ацетил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-515



[001457] N-[[4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-метилпиперазин-2-ил]метил]метансульфонамид (25 мг, 0,055 ммоля) растворяли в DCM (550 мкл), затем добавляли триэтиламин (9 мг, 12 мкл, 0,083 ммоля), затем

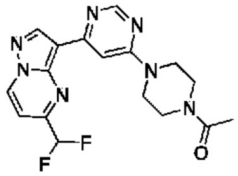
ацетилхлорид (5 мг, 5 мкл, 0,072 ммоля). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[[1-ацетил-4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-метилпиперазин-2-ил]метил]метансульфонамид II-515 в виде белого твердого вещества (17 мг, 62%).

Пример 67: 4-[6-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-1-имино-1,4-тиазинан-1-оксид, II-676



[001458] К раствору 4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-1,4-тиазинан-1-оксида (166 мг, 0,45 ммоля, получали в соответствии с методикой, аналогичной использованной в примере 1) в MeOH (1,5 мл) добавляли карбаминовую кислоту (144 мг, 1,8 ммоля) и диацетат йодбензола (450 мг, 1,4 ммоля). Мутный раствор перемешивали в течение 18 ч, затем добавляли 2 мл MeOH. Через 5 дней добавляли 2 мл DCM, затем 2 мл толуола и смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 4-[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-ил]-1-имино-1,4-тиазинан-1-оксид (тритрифторацетат) (6,2 мг, 2%).

Пример 68: 1-[4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон, III-1



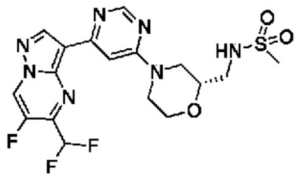
[001459] Смесь 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидина (50 мг, 0,123 ммоля), 1-пиперазин-1-илэтанон (16 мг, 0,123 ммоля) и DIPEA (32 мг, 43 мкл, 0,245 ммоля) в NMP (3 мл) нагревали при 100°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Смесь сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05%TFA в качестве элюента). Желательные фракции объединяли в вакууме и остаток растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли Pd на C, влажный, Degussa (50 мг, 0,470 ммоля) и смесь помещали в атмосферу водорода с подачей из баллона и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-[4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон (трифторацетат) в виде белого твердого вещества (1,7 мг, 3%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,54 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,07 (m, 1H), 3,90-3,61 (m, 8H), 2,08 (s, 3H); MS m/z: 374,1 $(M+H)^+$.

[001460] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 68:

N-[[1-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил]метил]метансульфонамид III-2;

1-[6-[5-(Трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-5-он III-3.

Пример 69: N-[[(2R)-4-[6-[5-(Дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид, III-5



Стадия 1: N-[[(2R)-4-[6-[5-(Дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид

[001461] Смесь 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидина (55 мг, 0,129 ммоля), DIPEA (84 мг, 113 мкл, 0,646 ммоля) и N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]метансульфонамида (30 мг, 0,154 ммоля) в NMP (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Остаток сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали N-[[(2R)-4-[6-[5-(дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид в виде почти белого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 584,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: N-[[(2R)-4-[6-[5-(Дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид

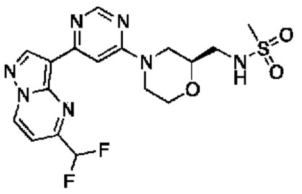
[001462] N-[[(2R)-4-[6-[5-(Дифторметил)-6-фтор-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид (75 мг, 0,129 ммоля) суспендировали в MeOH (5 мл) и добавляли Pd на C, влажный, Degussa (14 мг, 0,129 ммоля). Смесь помещали в атмосферу водорода с подачей из баллона и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[[(2R)-4-[6-[5-(дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид в виде белого твердого вещества (2,9 мг, 4%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,61-4,37 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H); MS m/z: 458,1 $(M+H)^+$.

[001463] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 69:

N-[[(2S)-4-[6-[5-(Дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид III-10;

N-[[(3S,5S)-1-[6-[5-(Дифторметил)-6-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид III-11.

Пример 70: N-[[(2S)-4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид, III-4



Стадия 1: N-[[(2S)-4-[6-[2-Амино-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил] пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид

[001464] DIPEA (436 мг, 587 мкл, 3,37 ммоля) добавляли к раствору 3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-амина (100 мг, 0,337 ммоля) и N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]метансульфонамида (72 мг, 0,371 ммоля) в NMP (2 мл) и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и загружали в предварительно увлажненную колонку SCX-2. Колонку промывали с помощью MeOH и продукт элюировали 2 M раствором NH_3 в MeOH. Элюент концентрировали в вакууме и получали N-[[(2S)-4-[6-[2-амино-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид в виде почти белого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 455,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: N-[[(2S)-4-[6-[5-(Дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил] пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид

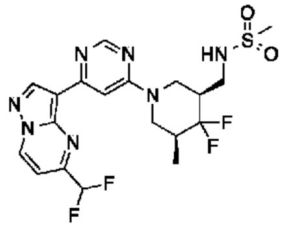
[001465] $NaNO_2$ (47 мг, 0,673 ммоля) в воде (0,5 мл) медленно добавляли к раствору KI (140 мг, 0,842 ммоля), п-толуолсульфоновой кислоты (174 мг, 1,01 ммоля) и N-[[(2S)-4-[6-[2-амино-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил] морфолин-2-ил]метил]метансульфонамида (153 мг, 0,337 ммоля) в ацетонитриле (23 мл) и воде (8 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, затем дополнительно добавляли KI (140 мг, 0,842 ммоля) и п-толуолсульфоновую кислоту (174 мг, 1,01 ммоля) в воде (1 мл). Через 5 мин добавляли $NaNO_2$ (47 мг, 0,673 ммоля) в воде (0,5 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ и смесь концентрировали в вакууме. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (×3) и объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH в качестве элюента, в градиентном режиме) и получали N-[[(2S)-4-[6-[5-(дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил] метансульфонамид в виде почти белого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; MS m/z: 566,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3: N-[[(2S)-4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид, III-4

[001466] N-[[(2S)-4-[6-[5-(Дифторметил)-2-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил] пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид (190 мг, 0,337 ммоля) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли Pd на C, влажный, Degussa (36 мг, 0,337 ммоля). Смесь перемешивали с подачей водорода из баллона при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-[[(2S)-4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]морфолин-2-ил]метил]

метансульфонамид (бис-трифторацетат) в виде белого твердого вещества (6,4 мг, 3%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07 (ddd, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,97 (s, 3H); MS m/z: 440,2 $(M+H)^+$.

Пример 71: N-[[(3S,5S)-1-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил] пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид, III-12



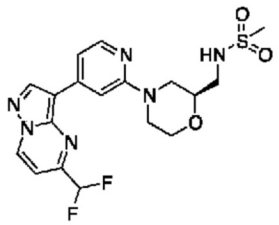
[001467] 3-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (13,2 мг, 0,047 ммоля), N-[[(3S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид (11,4 мг, 0,047 ммоля) и DIPEA (16,4 мкл, 0,094 ммоля) нагревали в NMP (400 мкл) при 90°C. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) и получали трифторацетат N-[[(3S,5S)-1-[6-[5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (14,7 мг, 47%).

[001468] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 71:

N-[[1-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-2,5-диметил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид III-13;

[1-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метил-3-пиперидил]иминодиметилоксо-λ6-сульфан III-14.

Пример 72: N-[[(2S)-4-[4-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-2-пиридил] морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид, III-6

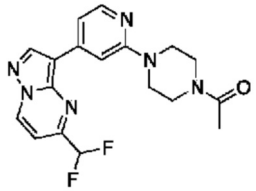


[001469] N-[[(2S)-Морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид (44 мг, 0,227 ммоля), 5-(дифторметил)-3-(2-фтор-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (40 мг, 0,151 ммоля) и DIPEA (79 мкл, 0,454 ммоля) нагревали в NMP (1 мл) микроволновым излучением при 170°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали N-[[(2S)-4-[4-[5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил]-2-пиридил]морфолин-2-ил]метил]метансульфонамид в виде белого твердого вещества (3,5 мг, 5%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26-7,01 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 4,02 (ddd, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,14 (td, 2H), 3,02-2,88 (m, 4H), 2,72-2,59 (m, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -116,51, - 116,62; MS m/z: 439,1 $(M+H)^+$.

[001470] Следующее соединение получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 72:

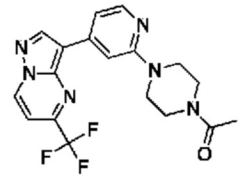
N-[[1-[4-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-2-пиридил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид III-7.

Пример 73: 1-[4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон, III-8



[001471] К раствору 3-бром-5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (30 мг, 0,121 ммоля) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (333 мкл) добавляли 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанон (48 мг, 0,145 ммоля), 2 М водный раствор Na_2CO_3 (182 мкл, 0,363 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,006 ммоля) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода - 0,1% NH_4OH в качестве элюента) и получали 1-[4-[6-[5-(дифторметил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон в виде желтого твердого вещества (22 мг, 49%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 6H), 2,07 (s, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -116,73, - 116,85; MS m/z: 373,1 $(M+H)^+$.

Пример 74: 1-[4-[6-[5-(Дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон, III-9



[001472] Смесь 3-йод-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (45 мг, 0,145 ммоля), 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этанона (40 мг, 0,121 ммоля), $Pd(PPh_3)_4$ (7 мг, 0,006 ммоля) и 2 М водного раствора Na_2CO_3 (185 мкл, 0,370 ммоля) в смеси 1,4-диоксан (1,2 мл)/H_2O (0,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в потоке азота. Остаток растворяли в DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18, MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента). Фракции собирали, пропускали через картридж с бикарбонатом натрия и лиофилизировали и получали 1-[4-[6-[5-(дифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил] пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон в виде желтого твердого вещества (15,9 мг, 34%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 6H), 2,07 (s, 3H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -67,26; MS m/z: 391,1 $(M+H)^+$.

Таблица 5: Данные анализа соединений формулы II

[001473] Чистоту и время удерживания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, определяли с помощью HPLC. Использовали несколько методик и они приведены ниже.

Времена удерживания (RT) с отметкой * определяли по методике 1;

Времена удерживания без отметки * определяли по методике 2;

Методика 1: аналитическую UPLC-MS с обращенной фазой проводили с помощью системы Waters Acquity UPLC-MS, снабженной Waters BEH 1,7 мм C-18 колонкой с обращенной фазой (2,1 мм×50 мм, 1,7 мкм). Подвижными фазами были ацетонитрил и вода/ацетонитрил (95:5 с добавлением 10 мМ формиата аммония, pH 9). Продолжительность исследования 1,5 мин.

Методика 2: аналитическую UPLC-MS с обращенной фазой проводили с помощью системы Waters Acquity UPLC-MS, снабженной Waters BEH 1,7 мм C-18 колонкой с обращенной фазой (2,1 мм×50 мм, 1,7 мкм). Подвижными фазами были ацетонитрил и вода/ацетонитрил (95:5 с добавлением 10 мМ формиата аммония, pH 9). Продолжительность исследования 5 мин.

II-№	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
II-1	474	2,37	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).
II-2	474	2,37	
II-3	452,2	2,38	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 3,05 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).
II-4	399,2	1,98	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,45-7,23 (t, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H).
II-5	468,2	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57-8,49 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,42-7,09 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,93 (s, 5H), 1,73 (d, J= 12,8 Hz, 1H), 1,23 (d, J=17,9 Hz, 6H).
II-6	468,2	1,87	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59-8,47 (m, 2H), 8,01 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40-7,07 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,28 (d, J= 109,2 Hz, 1H), 2,99-2,85 (m, 6H), 2,79-2,62 (m, 1H), 1,79 (d, J=11,3 Hz, 2H), 1,36 (t, J=12,7 Hz, 1H), 1,10 (s, 3H).
II-7	467	1,7	
II-8	438	2,16	
II-9	363,1	1,84	
II-10	437	1,81	
II-11	472	2,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,42 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42-7,21 (m, 4H), 7,06 (td, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=10,9, 9,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, J=11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (tt, J=9,6, 5,1 Hz, 1H), 3,46-3,32 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,91 (s, 3H).
II-12	454,2	1,81	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,51 (dd, J=13,6, 2,5 Hz, 1H), 3,19-3,00 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,26 (td, J=8,9, 4,3 Hz, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,70 (ddd, J=13,5, 10,4, 3,2 Hz, 1H).
II-13	454,2	1,79	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,69 (td, J=10,2, 4,9 Hz, 1H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,80 (t, J=12,5 Hz, 2H), 2,21 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,41-1,19 (m, 1H).
II-14	423	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J=52,5 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J=14,0, 5,5, 3,9 Hz, 1H), 3,47 (dt, J=13,3, 4,6 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,12 (dq, J=13,6, 4,3 Hz, 1H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H).
II-15	360	1,72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68-8,59 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,37 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,02-3,82 (m, 4H), 3,29-3,327 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H).
II-16	408	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,86 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,46 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4

			Hz, 1H), 7,52-7,28 (m, 3H), 7,26 (brs, 1H), 7,07 (td, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H).
II-17	438,2	2,11	1H NMR (500MHz; dmso-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,06 (br s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,65 (m, 4H).
II-18	438,1	1,79	
II-19	409,7	2,08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80-8,68 (m, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,26 (t, J=12,6 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,31-2,13 (m, 1H), 1,92 (tq, J=19,0, 7,5, 5,7 Hz, 2H), 1,60 (t, J=12,4 Hz, 1H).
II-20	365	2,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,43 (brd, J=8,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,49-7,22 (m, 3H), 7,01 (td, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=9,1, 8,0 Hz, 2H). (пик воды закрывает некоторые сигналы)
II-21	409	2,24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,81 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,59 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,21-2,99 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,09 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,89 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,83-1,60 (m, 2H).
II-22	424	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,07-3,72 (m, 4H), 3,50 (brs, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,96 (brs, 2H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-23	438	1,75	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,29-7,02 (t, 1H), 4,52-4,41 (m, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,06-2,98 (m, 5H).
II-24	425	1,9	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,08-3,71 (m, 4H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 2H), 1,96 (br s, 2H).
II-25	453,1	1,66	1 H NMR (500MHz, DMSO- d6) δ 8,70 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41-7,25 (m, 2H), 4,35-4,10 (br m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,92 (s, 3H).
II-26	436,2	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=3,4 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=2,0, 1,1 Hz, 1H), 8,52 (dd, J=9,4, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=9,9, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=24,2 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=72,8, 25,2 Hz, 2H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,97 (d, J=6,9 Hz, 3H), 2,62 (d, J=4,0 Hz, 3H), 2,20 (tqd, J=10,9, 7,5, 4,3 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J=23,2, 9,7, 5,2 Hz, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,50 (dddt, J=22,1, 20,3, 11,7, 5,8 Hz, 2H).
II-27	307,1	0,88	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,85 (dd, J=5,4, 0,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=5,3, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (dt, J=8,4, 1,8 Hz, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 1H).
II-28	366,1	2,14	
II-29	413	1,81	1H NMR (500MHz, хлороформ-d) δ 8,80 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,26 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,49-7,47 (d, 1H), 6,97-6,69 (t, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,80 (m, 1H).
II-30	398,3	2,11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (dd, J=3,8, 1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,66-8,48 (m, 2H), 7,75 (dd, J=9,5, 5,4 Hz, 1H), 7,39 (td, J=53,7, 15,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,2 Hz) и 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,23-4,02 (m, 2H), 3,91 (d, J=13,3 Hz) и 3,73 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J=13,6, 10,8 Hz, 1H), 3,22-2,59 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,00-1,75 (m, 2H), 1,75-1,43 (m, 1H).
II-31	454,7	2,18	
II-32	455	2,17	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,23- 7,01 (t, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,31 (d, 3H).
II-33	454,2	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76-8,63 (m, 2H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45-7,16 (m, 2H), 4,60-4,30 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,79 (q, J=13,6 Hz, 2H), 1,23 (d, J=6,2 Hz, 3H).
II-34	440,1	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73-8,65 (m, 2H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45-7,18 (m, 2H), 4,58-4,42 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,04 (ddd, J=11,6, 3,6, 1,5 Hz, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 4H).
II-35	488,1	2,55	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,45 (dd, J=13,4, 3,5 Hz, 1H), 2,99 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-36	488,2	2,55	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,60 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J=16,1 Hz, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,44 (dd, J=13,5, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,88 (q, J=15,6, 14,1 Hz, 2H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,06 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-37	464,2	2,28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,29 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,60 (s,

			2H), 3,89-3,76 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,20-2,92 (m, 6H), 3,04 (s, 3H).
II-38	386,2	1,98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,35 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,09-2,96 (m, 5H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,56-2,33 (m, 3H).
II-39	453,1	2,02	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,41-7,03 (m, 3H), 4,68 (d, J=3,9 Hz, 1H), 4,15 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,01-2,86 (m, 7H), 1,72 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,16 (s, 1H).
II-40	453,1	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,37-7,13 (m, 1H), 7,12 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,97 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J=30,4, 12,8, 4,2 Hz, 2H), 3,51 (tq, J=9,6, 4,4 Hz, 1H), 2,99-2,88 (m, 5H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,74 (th, J=10,8, 3,4 Hz, 1H), 1,09 (q, J=11,9 Hz, 1H).
II-41	439,3	2,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63-8,41 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J=93,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,16 (d, J=12,9 Hz, 1H), 2,04-1,77 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,7 Hz, 1H).
II-42	449,2	2,34	
II-43	432	2,76	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62-8,53 (m, 2H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,80-3,72 (m, 4H), 3,47 (s, 1H), 3,12 (dd, J=13,2, 8,3 Hz, 1H), 2,67 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,27 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,08 (s, 9H). Примечание: спектр снимали при 350K
II-44	463,2	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,68 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J=54,2 Hz, 1H), 5,61 (tt, J=3,3, 1,5 Hz, 1H), 3,71 (tq, J=2,6, 1,3 Hz, 2H), 3,60 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,37 (d, J=5,7 Hz, 2H), 2,84 (d, J=5,1 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,34 (td, J=5,6, 2,7 Hz, 2H).
II-45	488,1	2,55	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42-7,17 (m, 2H), 3,45 (ddd, J=13,6, 5,6, 3,7 Hz, 1H), 2,99 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,23 (d, J=25,5 Hz, 2H), 1,07 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-46	387	1,77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68-8,59 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,55 (brs, 1H), 4,39 (brs, 1H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,44 (ddd, J=9,3, 8,2, 1,1 Hz, 1H), 3,13-2,80 (m, 4H).
II-47	388	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71-8,64 (m, 2H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,71 (brs, 1H), 4,47-4,44 (m, 3H), 4,10 (dd, J=8,9, 5,3 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,18-2,98 (m, 3H).
II-48	437,3	2,09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 (t, J=1,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,26 (t, J=54,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J=7,6, 5,5 Hz, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (d, J=3,0 Hz, 4H), 1,51-1,29 (m, 1H), 1,15 (d, J=8,8 Hz, 3H).
II-49	451,2	2,43	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,08 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J=54,0 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,13 (dd, J=13,2, 5,6 Hz, 1H), 3,07 (dd, J=13,2, 8,3 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 4H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H).
II-50	376	1,74	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73-8,66 (m, 2H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,49-7,20 (m, 3H), 4,59 (brs, 1H), 4,17 (brs, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,70 (td, J=11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,32 (ddd, J=13,9, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H).
II-51	400	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=16,5 Hz, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,34 (t, J=52,5 Hz, 1H), 3,35-3,13 (m, 6H), 1,99-1,78 (m, 4H), 1,69-1,51 (m, 2H).
II-52	386	1,93	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (d, J=1,7 Hz, 2H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J=52,5 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,86 (ddd, J=11,8, 7,4, 3,8 Hz, 2H), 1,76 (ddd, J=12,6, 7,4, 3,7 Hz, 2H).
II-53	451,1	2,5	
II-54	464	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (m, 2H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,36 (t, J=52,5 Hz, 1H), 3,22-3,20 (m, 4H), 3,14- 3,10 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 4H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-55	575,3	2,41	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=53,9 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 2,95-2,85 (m, 6H), 2,72-2,62 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H).
II-56	464	2,36	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=52,5 Hz,

			1H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,15 (d, J=9,8 Hz, 1H), 2,98 (d, J=9,8 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 5H).
II-57	488,1	2,75	
II-58	488,1	2,77	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,49 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, 1H), 8,26-8,25 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,23-6,95 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 2,30-2,05 (m, 2H), 1,13 (d, 3H).
II-59	438	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,29-6,01 (m, 1H), 3,60 (d, J=89,8 Hz, 1H), 2,57 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,10 (qd, J=13,2, 12,7, 6,5 Hz, 2H), 1,96 (d, J=3,4 Hz, 3H), 1,04-0,88 (m, 3H), 0,70 (d, J=12,6 Hz, 1H), 0,55 (d, J=11,2 Hz, 1H), 0,31 (s, 1H), 0,13 - -0,23 (m, 1H).
II-60	466,2	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,28-6,93 (m, 2H), 5,94 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,04 (dt, J=13,8, 6,9 Hz, 2H), 3,23 (t, J=12,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J=13,3, 10,3 Hz, 1H), 2,98-2,62 (m, 8H), 1,87 (dt, J=12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,78 (dq, J=12,9, 4,3 Hz, 2H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 1H).
II-61	471,1	2,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 2,99 (ddd, J=12,9, 11,5, 3,0 Hz, 1H), 2,95-2,86 (m, 5H), 2,74 (dd, J=13,1, 10,3 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 1H).
II-62	345,1	1,94	
II-63	505,1	3,09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,34 (dd, J=13,1, 3,8 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 5H), 2,82 (dd, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,36-1,18 (m, 1H).
II-64	516	2,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31-7,06 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,29 (q, J=4,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, J=13,5, 3,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=13,3, 4,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=13,5, 6,7 Hz, 1H), 3,44 (dd, J=13,3, 7,1 Hz, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,01 (dd, J=13,0, 9,8 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-65	517	2,87	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31-7,04 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,32 (q, J=4,7 Hz, 1H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,43 (ddd, J=13,5, 5,5, 3,5 Hz, 1H), 2,99-2,90 (m, 4H), 2,83 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,69 (dd, 2H), 2,23-2,00 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-66	522,3	2,72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J=6,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,52-3,43 (m, 4H), 2,96-2,83 (m, 6H), 2,65 (dd, J=12,9, 10,1 Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 1H), 1,29-1,17 (m, 1H).
II-67	533,1	2,42	
II-68	466,2	2,62	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,53-8,36 (m, 2H), 7,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32-7,02 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 9H), 2,68-2,56 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,29-1,14 (m, 1H).
II-69	468,2	2,35	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33-6,96 (m, 3H), 6,76-6,67 (m, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,12 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,91-2,77 (m, 4H), 2,58 (dd, J=12,8, 10,5 Hz, 1H).
II-70	450	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59-8,51 (m, 2H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=52,5 Hz, 1H), 4,82 (vbrs, 1H), 4,24 (vbrs, 1H), 3,79 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,13 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 1H).
II-71	502,1	2,73	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33-7,06 (m, 2H), 6,83-6,71 (m, 2H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,27-1,90 (m, 2H).
II-72	547,2	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,79-9,53 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J=54,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,29-4,13 (m, 6H), 4,11 (s, 2H), 2,93-2,87 (m, 6H), 2,84 (d, J=5,0 Hz, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H).
II-73	466,2	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,10-2,88 (m, 6H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,30-1,13 (m, 1H).
II-74	336	0,88	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66-8,54 (m, 2H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33-7,09 (m, 3H), 6,92 (d, J=0,9 Hz, 1H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 5H),

			2,74 (dd, J=13,0, 10,2 Hz, 1H), 2,65 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 1H).
II-75	487,2	2,57	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40-7,12 (m, 2H), 6,93 (dd, J=6,0, 2,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,07 (d, J=14,0 Hz, 1H), 3,44 (ddd, J=13,4, 5,8, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,06 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-76	332,1	2,34	
II-77	380	2,2	
II-78	487	2,76	
II-79	343,1	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,66-7,49 (m, 2H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 4H), 4,22 (t, J=6,2 Hz, 4H).
II-80	466,2	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,09-2,88 (m, 6H), 2,82 (dd, J=13,0, 10,0 Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 1H).
II-81	494	2,33	1H NMR (500MHZ, DMSO-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, 1H), 8,19-8,17 (d, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,28-78,07 (t, 1H), 4,86-4,80 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 3,30-3,25 (замаскированный, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,11-3,7 (m, 1H), 2,95 (s, 3H).
II-82	461,1	2,72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J=6,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J=42,3, 11,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,07-2,83 (m, 6H), 2,69 (dd, J=11,8, 9,6 Hz, 1H), 1,85 (d, J=11,6 Hz, 2H), 1,69 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,21 (q, J=11,1, 10,1 Hz, 1H).
II-83	534,2	2,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,74 (s, 4H), 4,24-4,11 (m, 6H), 2,98-2,82 (m, 6H), 2,68 (dd, J=12,9, 10,0 Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,30-1,17 (m, 1H).
II-84	508,2	2,43	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,12-8,88 (m, 1H), 8,80-8,59 (m, 2H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36-7,10 (m, 3H), 6,96 (d, J=0,9 Hz, 1H), 5,39 (p, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 4,18-4,03 (m, 3H), 3,04-2,87 (m, 6H), 2,72 (dd, J=13,1, 10,2 Hz, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 1H).
II-85	508,2	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=53,9 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,70 (dd, J=8,4, 4,6 Hz, 3H), 2,92-2,85 (m, 6H), 2,68-2,61 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H).
II-86	534,2	2,7	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,46 (t, J=7,5 Hz, 2H), 4,26-4,20 (m, 3H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 8H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,30-1,16 (m, 1H).
II-87	437,1	2,28	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,37-8,29 (m, 1H), 7,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37-7,09 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 6H), 2,78 (dd, J=12,7, 9,8 Hz, 1H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,34-1,19 (m, 1H).
II-88	387	2,22	
II-89	510,2	2,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,45-8,39 (m, 2H), 7,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29-7,02 (m, 2H), 6,69-6,61 (m, 2H), 6,25 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 6H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H).
II-90	438,1	1,99	
II-91	496,2	2,33	
II-92	533,2	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,58-8,49 (m, 2H), 8,44 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=54,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 5H), 4,12 (s, 4H), 2,95-2,84 (m, 6H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H).
II-93	449,2	2,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,92 (s, 1H), 8,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,56-7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,37 (t, J=12,0 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,04 (td, J=6,5, 3,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,91 (q, J=18,7, 16,9 Hz, 1H), 1,73-1,36 (m, 2H).
II-94	453,1	2,25	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 4,26 (d, J=13,9 Hz, 2H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,17 (td, J=6,0, 3,9 Hz, 2H), 3,01 (dd, J=13,3, 10,7 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,92 (dd, J=13,3, 10,7 Hz, 1H), 1,24 (d, J=6,1 Hz, 3H).

II-95	464,1	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=27,0 Hz, 2H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,82-7,65 (m, 2H), 7,37 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=13,2, 7,4 Hz, 1H), 3,85-3,56 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,43 (q, J=10,5 Hz, 1H), 2,16-1,90 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,39 (d, J=2,2 Hz, 2H).
II-96	521,2	2,44	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=53,9 Hz, 1H), 7,07 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 4H), 2,93-2,85 (m, 6H), 2,84-2,77 (m, 4H), 2,63 (dd, J=12,9, 10,2 Hz, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,52-1,31 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H).
II-97	375,2	2,02	
II-98	452,2	2,15	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,33-8,30 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64-7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16-6,94 (t, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,42 (d, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 5H), 2,60-2,38 (m, 5H).
II-99	453,1	2,24	
II-100	464	2,23	
II-101	449,2	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57-8,45 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H).
II-102	437,2	2,02	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,11 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 4,08 (dt, J=13,1, 1,5 Hz, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,61 (s, 6H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,18 (dd, J=12,9, 10,6 Hz, 1H).
II-103	473,1	2,38	
II-104	435	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,69 (dd, J=12,9, 9,9 Hz, 1H), 1,88 (dd, J=13,1, 3,9 Hz, 1H), 1,80-1,56 (m, 4H), 1,49 (dtt, J=15,8, 12,3, 4,0 Hz, 1H), 1,24 (tt, J=15,3, 7,7 Hz, 1H).
II-105	453,1	2,22	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=7,3, 4,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=13,5, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,31-7,07 (m, 3H), 4,27-4,02 (m, 3H), 3,71-3,39 (m, 3H), 3,39-3,11 (m, 2H), 2,98 (d, J=13,6 Hz, 3H), 1,28-1,18 (m, 3H).
II-106	453,1	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (d, J=10,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=9,4, 2,5 Hz, 1H), 8,24 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=24,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=9,4, 3,7 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=48,0, 8,4 Hz, 1H), 4,36 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,59-3,33 (m, 1H), 3,05 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,97 (d, J=14,6 Hz, 3H), 2,84 (dd, J=13,1, 10,2 Hz, 1H), 1,23 (dd, J=6,7, 2,6 Hz, 3H).
II-107	398,7	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,37 (d, J=13,3 Hz, 1H), 4,20 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,05 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,74 (td, J=11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H)
II-108	398,6	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=5,5, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,6, 2,5 Hz, 1H), 4,38 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,20 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H).
II-109	451,1	2,65	
II-110	439,1	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,41-7,14 (m, 2H), 6,94 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,17 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (s, 1H).
II-111	453,2	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,72 (d, J=1,1 Hz, 1H), 4,29-3,93 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 6H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H).
II-112	454,3	1,85	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,59 (dd, J=5,8, 1,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=9,4, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,4, 2,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 3,56-3,36 (m, 1H), 3,23-3,02 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 4H), 1,76 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,55 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,46-1,26 (m, 1H).
II-113	357,1	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,65 (dd, J=5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (dd, J=5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=53,8 Hz, 1H), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,23 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,81 (t, J=5,6 Hz, 2H).
II-114	465,2	2,68	
II-115	451,2	2,63	

II-116	466,1	2,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,37-7,05 (m, 2H), 6,99-6,60 (m, 2H), 4,20-3,99 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,98-2,81 (m, 9H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H).
II-117	462,1	2,5	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J=6,2 Hz, 1H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,78 (dd, J=12,0, 9,5 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 1H).
II-118	453,1	2,33	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,00 (p, J=5,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J=12,8, 3,2 Hz, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 3H).
II-119	453,1	2,41	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,21 (dt, J= 13,1, 1,9 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,2 Hz, 3H).
II-120	467,8	2,8	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39-7,13 (m, 2H), 7,10 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,32 (dd, J=13,1, 3,9 Hz, 1H), 4,21 (dt, J=13,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,03-2,84 (m, 6H), 2,72 (dd, J=13,0, 10,2 Hz, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H).
II-121	439,1	2,22	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, J=11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H).
II-122	455,1	2,74	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 5H), 2,74 (dd, J= 13,1, 10,3 Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H).
II-123	423,1	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=54,0 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 3,66 (dd, J=10,5, 7,3 Hz, 1H), 3,60 -3,55 (m, 1H), 3,46 (dt, J=10,3, 7,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,81 (dq, J=12,0, 7,9 Hz, 1H).
II-124	439,1	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 2,97 (s, 3H), 1,98 (dt, J=11,6, 5,5 Hz, 1H), 1,90-1,67 (m, 1H), 1,60 (s, 1H).
II-125	437,1	2,3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J=53,9 Hz, 1H), 7,12 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=6,0, 2,6 Hz, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,06-2,86 (m, 6H), 2,76 (dd, J=13,1, 10,3 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 1H).
II-126	451,1	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J=9,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).
II-127	373,1	1,97	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=6,0, 2,6 Hz, 1H), 3,68-3,60 (m, 4H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).
II-128	436,1	2,5	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,29 (tt, J=8,9, 3,6 Hz, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (ddd, J=12,9, 11,5, 2,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, J=13,0, 9,6 Hz, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,49 (tdd, J=11,9, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 1,31-1,15 (m, 1H).
II-129	451,1	2,69	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,12 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 6H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,41-1,27 (m, 1H).
II-130	462,2	2,71	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,12 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,05 (ddd, J= 13,5, 11,3, 3,0 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 5H), 2,79 (dd, J=13,1, 10,2 Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H).
II-131	489,2	1,9	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24-9,18 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,51 (dd, J=13,3, 5,6 Hz, 1H), 4,37 (td, J=11,8, 10,9, 2,9 Hz, 1H), 3,66 (dt, J=13,2, 6,8 Hz, 1H), 3,51 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,38

			(td, J=8,9, 4,7 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (d, J=8,9 Hz, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H).
II-132	489,9	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39-7,15 (m, 2H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 1H), 3,47 (ddd, J=13,6, 5,9, 3,4 Hz, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,31 (t, J=12,6 Hz, 1H).
II-133	451,2	2,58	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=5,4, 0,6 Hz, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,34 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 (td, J=12,5, 2,8 Hz, 1H), 2,63 (dd, J=13,1, 11,0 Hz, 1H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,49 (tddd, J=16,7, 12,7, 7,6, 3,7 Hz, 2H), 1,30 (qd, J=12,3, 3,8 Hz, 1H), 1,19 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-134	451,2	2,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J=15,4 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,91-2,74 (m, 2H), 1,90 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J=13,1, 5,5, 3,3 Hz, 1H), 1,57-1,40 (m, 2H), 1,34 (qd, J=12,1, 3,7 Hz, 1H), 1,21 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-135	375,1	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=5,8, 1,4 Hz, 1H), 7,48-7,14 (m, 3H), 4,40 (dt, J=13,1, 1,9 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J=10,3, 6,7, 2,8 Hz, 3H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H).
II-136	449,2	2,56	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (s, 1H), 8,50 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (t, J=53,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,64 (br s, 2H).
II-137	440,2	1,53	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,47-7,14 (m, 2H), 5,24-5,15 (2×s, 1H), 3,82-3,78 (m, 0,4H), 3,63-3,51 (m, 3,6H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,98-2,96 (2×s, 3H), 2,15-2,11 (m, 0,2H), 1,98-1,92 (m, 1,8H).
II-138	421,2	2,12	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,43 (dt, J=5,3, 1,2 Hz, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 3,78 (d, J=16,6 Hz, 1H), 3,16-3,01 (m, 3H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,21 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,71 (dq, J=12,2, 4,0 Hz, 1H), 1,54 (dd, J=16,9, 7,8 Hz, 1H), 1,44 (qd, J=11,1, 5,5 Hz, 1H).
II-139	455,2	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,37 (dd, J=14,0, 9,4 Hz, 1H), 4,14 (dt, J=13,1, 3,9 Hz, 1H), 3,28-3,13 (m, 4H), 1,98-1,61 (m, 4H).
II-140	440,1	1,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,46-7,18 (m, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,42 (s, 0,5H), 4,34 (s, 0,5H), 3,91-3,87 (m, 0,4H), 3,75 (d, J=12,4 Hz, 0,2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,47 (d, J=10,8 Hz, 0,4H), 3,29 (q, J=11,7, 10,2 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96-2,94 (2×s, 3H), 242-2,38 (m, 2H).
II-141	453,1	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (d, J=1,1 Hz, 1H), 4,23-4,00 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 6H), 2,68-2,62 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H).
II-142	467,2	2,81	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39-7,12 (m, 2H), 7,09 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=0,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=13,0, 3,7 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,02-2,87 (m, 6H), 2,71 (dd, J=13,0, 10,1 Hz, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 1H).
II-143	373,1	2,09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,45 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J=12,4 Hz, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,92 (d, J=9,0 Hz, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 1H).
II-144	423,1	2,28	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,38- 4,34 (m, 1H), 4,22 (dt, J=13,2, 4,1 Hz, 1H), 3,10-2,90 (m, 4H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H).
II-145	387,2	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,28 (d, J=10,9 Hz, 2H), 2,93 (td, J=13,0, 12,2, 2,9 Hz, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,71 (dt, J=13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,24 (qd, J=12,0, 3,9 Hz, 1H).
II-146	376,2	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,50 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,14 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,90 (td, J=12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=12,7, 10,6 Hz, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H).

II-147	398,1	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (s, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, J=13,3, 4,0 Hz, 4H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=10,4, 2,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,77 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,12 (dt, J=24,2, 11,1 Hz, 2H).
II-148	467,1	2,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,45 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,14 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,08 (d, J=5,7 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
II-149	439,1	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,14 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,64 (m, 1H).
II-150	372,2	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,24 (dt, J=33,2, 5,2 Hz, 4H), 2,06 (s, 3H).
II-151	406,1	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=6,1, 4,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=16,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36 (td, J=53,7, 21,8 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=32,8, 13,2 Hz, 1H), 4,14 (t, J=14,2 Hz, 1H), 3,20 (dd, J=45,0, 31,8 Hz, 1H), 2,90-2,65 (m, 2H), 2,61 (d, J=6,9 Hz, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,82 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,64 (t, J=12,1 Hz, 1H), 1,52 (q, J=11,3, 10,9 Hz, 1H).
II-152	440,2	1,49	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,47-7,15 (m, 2H), 4,22 (d, J=35,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,50 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H).
II-153	473,1	2,58	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=5,5, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J=54,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J=13,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=13,6, 3,9 Hz, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,31 (ddd, J=21,0, 9,5, 4,8 Hz, 1H).
II-154	437,2	2,43	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 4,39 (dd, J=12,2, 2,9 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (dd, J=13,1, 10,3 Hz, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 1H).
II-155	437,2	2,44	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=13,4, 3,2 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (dd, J=13,0, 10,3 Hz, 1H), 1,85 (dd, J=13,2, 4,1 Hz, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H).
II-156	399,1	2,06	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1,49-1,64 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,77-2,94 (m, 2H), 3,11-3,28 (m, 2H), 4,29 (d, J=12,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J=12,3 Hz, 1H), 7,06-7,48 (m, 2H), 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 8,20 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
II-157	437,1	2,16	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 1,14-1,33 (m, 1H), 1,40-1,58 (m, 1H), 1,63-1,90 (m, 3H), 2,66 (dd, J=12,8, 10,6 Hz, 1H), 2,84-3,00 (m, 6H), 4,22 (br. d, J=12,8 Hz, 1H), 4,40 (br. d, J=10,9 Hz, 1H), 7,05-7,47 (m, 3H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).
II-158	454,3	1,91	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,50 (m, 2H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,6 Hz, 1H), 7,02 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,30 (d, J=18,1 Hz, 3H), 3,00 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,60 (dd, J=19,0, 9,2 Hz, 2H).
II-159	454,3	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,61 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,46-7,01 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,43 (ddd, J=10,7, 5,0, 2,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-160	371,2	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (dd, J=5,4, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 0,85 n- 0,83 (m, 2H), 0,80-0,78 (m, 2H).
II-161	399,3	2,29	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,21 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,66-3,63 (m, 4H), 3,10 (s, 4H), 1,67 (t, J=5,9 Hz, 4H), 1,61 (t, J=5,7 Hz, 4H).
II-162	360,2	2,36	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,58 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,68 (dd, J=13,0, 10,4 Hz, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,23 (qd, J=12,1, 3,9 Hz, 1H).

II-163	387,3	2,16	1H NMR (400 MHz, 380 K, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J=54,1 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 5H).
II-164	359,2	1,97	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,43 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 3,89-3,85 (m, 4H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H).
II-165	343,2	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38-7,16 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,53 (dd, J=9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=9,5, 1,9 Hz, 1H), 2,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 1,69 (d, J=9,3 Hz, 1H).
II-166	345,2	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35-7,14 (m, 2H), 3,76 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,89 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,68 (t, J=5,9 Hz, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H).
II-167	385,2	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,90 (d, J=10,9 Hz, 2H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,21 (d, J=7,1 Hz, 1H).
II-168	374,2	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, -1H), 4,39-4,37 (m, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,86 (t, J=12,0 Hz, 2H), 1,76 (d, J=13,0 Hz, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,40 (q, J=6,6 Hz, 2H), 1,21-1,12 (m, 2H).
II-169	361,2	1,88	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,31 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,05 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H).
II-170	403,2	2,16	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 8H), 3,32 (s, 3H).
II-171	373,2	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,09 (t, J=2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,64 (dt, J=6,4, 2,8 Hz, 4H), 3,37 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H - hidden under DMSO), 2,07 (s, 3H).
II-172	386,2	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,48 (dd, J=13,0, 4,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,44 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=9,2, 4,6 Hz, 1H), 2,91 (td, J=12,4, 3,3 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H).
II-173	386,2	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=5,4, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,35 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,44 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,91 (td, J=12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H).
II-174	369,2	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 2H), 8,33 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H).
II-175	386,2	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,48 (dd, J=12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J=13,0 Hz, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,44 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,01 (dd, J=9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,91 (td, J=12,6, 3,4 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H).
II-176	373,1	2,16	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 6H), 2,07 (s, 3H).
II-177	454,3	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69-8,61 (m, 2H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J=117,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J=11,4, 3,4 Hz, 1H), 3,57 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=12,8, 5,6 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J=10,2, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,87 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,24 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-178	418,8	1,85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (dd, J=5,4, 4,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J=53,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,99 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,39 (q, J=6,1 Hz, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,79 (td, J=12,6, 2,8 Hz, 1H), 2,04 (d, J=3,7 Hz, 1H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 1H).
II-179	416,2	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,09 (t, J=6,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J=13,3 Hz, 1H), 4,05 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,26 (t, J=12,0 Hz, 1H), 3,08 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,99-2,85 (m, 8H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,59 (q, J=12,3 Hz, 1H), 1,38 (t, J=10,7 Hz, 1H).

II-180	387,1	2,07	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,13 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,14 (t, J=54,1 Hz, 1H), 4,82-4,65 (m, 4H), 4,01-3,53 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,59-2,33 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 2H), 2,06-1,68 (m, 3H).
II-181	436	2,02	
II-182	389,1	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, J=9,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J=71,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 2,08 (s, 3H).
II-183	401,1	2,33	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,24 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,98-2,84 (m, 6H), 2,64 (s, 4H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,73 (ddd, J=18,1, 8,9, 4,9 Hz, 2H), 1,58-1,37 (m, 1H), 1,25 (tt, J=11,9, 5,8 Hz, 1H).
II-184	422,9	2,2	
II-185	353,2	1,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 6H), 2,08 (s, 3H).
II-186	374	1,85	
II-187	343,1	1,95	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,28 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,61-2,59 (m, 2H).
II-188	355,1	2,02	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H).
II-189	357,1	2,09	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,34 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,33 (d, J=13,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=13,1, 11,1 Hz, 1H), 2,87 (td, J=12,9, 3,2 Hz, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,91 (d, J=11,4 Hz, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H).
II-190	388	1,97	
II-191	418	1,81	
II-192	396	1,71	
II-193	337	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (dd, J=5,4, 0,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,53 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,75-3,52 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
II-194	316,1	2,29	
II-195	329,1	2,23	
II-196	418,4	2,04	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,05 (ddd, J=11,6, 3,7, 1,5 Hz, 1H), 3,62 (tt, J=7,7, 2,7 Hz, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,14 (q, J=6,1 Hz, 2H), 3,05 (q, J=7,5 Hz, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,5 Hz, 3H).
II-197	454,1	2,11	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (замаскированный, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,26 (m, 3H).
II-198	467	2,05	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
II-199	410	1,85	
II-200	386	1,86	
II-201	390	2,01	
II-202	439	2	
II-203	383	1,83	
II-204	353	2,09	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,17-7,19 (d, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,86-3,89 (m, 8H), 2,20 (s, 3H).
II-205	440	1,95	
II-206	521	2,12	
II-207	383	2,31	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,25-8,27 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56-7,58 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,22-4,25 (d, 2H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,13-2,15 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 1H).
II-208	357	2,12	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,38-8,40 (d, 1H), 8,25-8,26 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 2,08 (s, 3H).
II-209	446	2,27	
II-210	390	1,67	

II-211	414	1,99	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,47-7,26 (m, 2H), 3,74 (br s, 4H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,19 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,56 (t, J=5,6 Hz, 4H).
II-212	402	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,47-7,26 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,47 (br s, 2H), 2,98 (t, J=12,6 Hz, 2H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,58 (ddp, J=10,8, 7,0, 4,2, 3,3 Hz, 1H), 1,47 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,11 (qd, J=12,6, 4,3 Hz, 2H).
II-213	452,3	2,3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (s, 1H), 8,71 (d, J=11,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=31,8 Hz, 1H), 7,48-7,26 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 4,04-3,99(m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,70 (d, J=12,3 Hz, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,96 (d, J=11,8 Hz, 3H), 2,23 (d, J=40,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J=18,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J=14,2 Hz, 3H).
II-214	402	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,46-7,25 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,32 (br s, 2H), 3,09 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,81 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,62-1,34 (m, 4H), 1,33-1,15 (m, 1H).
II-215	403	1,9	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,10 (t, J=5,9 Hz, 1H), 5,41 (d, J=4,1 Hz, 2H), 4,68-4,07 (m, 2H), 3,10 (td, J=12,3, 11,1, 2,8 Hz, 1H), 2,97 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,63 (ddd, J=11,3, 7,2, 4,1 Hz, 1H), 1,46 (q, J=12,4, 11,8 Hz, 1H), 1,37-1,20 (m, 1H).
II-216	415	1,91	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,34 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,17 (br s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,73-3,45 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 0,56 (td, J=6,8, 4,7 Hz, 2H), 0,38-0,26 (m, 2H).
II-217	411	2,36	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,49-12,42 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,61-7,24 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,99 (t, J=12,7 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,06-1,86 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,18 (qd, J=12,5, 4,2 Hz, 2H).
II-218	436	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,72-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,29 (m, 2H), 7,22 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,86 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H).
II-219	424	2,04	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,52-4,42 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,97 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,49 (tdd, J=21,4, 11,4, 7,9 Hz, 2H).
II-220	317,1	0,62	
II-221	452,3	2,36	1H NMR (500MHz, CD3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28-7,04 (t, 1H), 5,30 (br m, 1H), 4,80-4,30 (br m, 2H), 2,95 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (m, 3H).
II-222	373,1	2,05	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (dd, J=5,6, 1,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 7,75 (dd, J=9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=11,2 Hz) и 4,35 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,15-3,98 (m) и 3,86 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,42 (dd, J=13,3, 10,7 Hz, 1H), 3,23-2,62 (m, 2H), 2,06 (s, 4H), 2,01-1,73 (m, 2H), 1,55 (dd, J=46,2, 12,7 Hz, 1H). NB 2 поворотных изомера, соотношение примерно 1:1.
II-223	391,1	2,34	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,58 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 6H), 2,07 (s, 3H).
II-224	457,1	2,39	
II-225	416,1	2,36	
II-226	431,1	2,67	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,30 (dd, J=5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,86 (dd, J=11,1, 3,9 Hz, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 1,19-0,96 (m, 3H), 0,89 (ddd, J=10,2, 7,1, 4,8 Hz, 1H).
II-227	440,1	1,95	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,36-1,62 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 1H), 2,00 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 2,99-3,23 (m, 6H), 4,09 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J=13,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).
II-228	426,1	2,04	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,51-1,68 (m, 1H), 1,69-1,93 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,93-3,14 (m, 5H), 3,21-3,31 (m, 1H), 4,25 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,91 (d, J=12,3 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).
II-229	416,1	2,34	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,21 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,73 (td, J=11,7,

			2,8 Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H).
II-230	416,3	2,34	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,21 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,73 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H).
II-231	441,1	1,9	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,39-1,63 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,92-2,05 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,95 (s, 4H), 3,19-3,31 (m, 1H), 4,10 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).
II-232	471,1	1,85	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,20-2,34 (m, 1H), 2,86-3,02 (m, 4H), 3,29-3,39 (m, 2H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,60-3,90 (m, 3H), 4,02-4,24 (m, 2H), 7,11 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H).
II-233	467	2,08	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).
II-234	454,1	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (замаскированный, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,26 (m, 3H).
II-235	468,1	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,36-7,15 (t, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,40-4,10 (br s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 1H).
II-236	438,3	2,31	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,48-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,54 (t, J=52,6 Hz, 4H), 3,16-3,00 (m, 4H), 2,61 (d, J=4,9 Hz, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,96 (dd, J=34,3, 12,7 Hz, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,50 (q, J=12,8 Hz, 1H).
II-237	438,1	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,46-7,25 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,13 (s, 3H).
II-238	438,1	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,46-7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,90 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,13 (s, 3H).
II-239	468,3	1,95	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,77-8,68 (m, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,44-7,15 (m, 1H), 7,03 (dd, J= 7,8, 4,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (dt, J=12,6, 4,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (ddd, J=12,5, 10,8, 7,7 Hz, 1H), 1,80-1,64 (m, 1H), 1,60 (ddd, J= 13,5, 9,6, 4,2 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H).
II-240	468,3	1,97	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=6,4 Hz, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 3,42-3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,94 (s, 4H), 1,63 (dt, J=33,4, 12,4 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H).
II-241	387,1	2,07	
II-242	387,2	2,07	
II-243	438,3	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 0,3H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,66 (br s, 0,7H), 7,46-7,18 (m, 1H), 7,14 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,52 (br s, 0,7H), 4,16 (br s, 0,3H), 3,62 (br s, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,42 (br s, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,87 (br s, 1H), 1,13 (s, 3H).
II-244	438,3	2,16	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (br d, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,09 (br d, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,60 (br s, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (br s, 2H), 1,90 (br s, 1H), 1,29 (s, 3H).
II-245	452,1	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (замаскированный, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).
II-246	452,3	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (замаскированный, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).
II-247	452,1	2,35	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,39-7,21 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,60- 4,27 (broad s, 2H), 3,02-2,89 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).
II-248	452,3	2,35	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,39-7,21 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,60- 4,27 (broad s, 2H), 3,02-2,89 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).

II-249	430,3	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,37 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,06 (ddd, J=11,6, 3,7, 1,5 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J=11,4, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,26 (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,01 (d, J=11,9 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,41 (tt, J=8,2, 4,9 Hz, 1H), 1,22 (ddd, J=8,5, 5,0, 2,1 Hz, 2H), 1,13 (tt, J=4,5, 2,3 Hz, 2H).
II-250	395	2,06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,59-3,37 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H).
II-251	333,3	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=53,6 Hz, 1H), 3,79-3,64 (m, 8H).
II-252	345,3	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 4H), 4,32 (s, 4H).
II-253	359,3	1,88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (dd, J=2,8, 1,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62-8,51 (m, 2H), 7,75 (dd, J=9,4, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (td, J=53,7, 2,3 Hz, 1H), 4,02-3,37 (m, 5H), 2,47-2,04 (m, 2H), 2,00 (d, J=4,8 Hz, 3H).
II-254	404,1	1,65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (dd, J=5,4, 4,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J=53,6 Hz, 1H), 6,17 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J=5,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=9,7, 7,4 Hz, 1H), 3,68 (t, J=7,3 Hz, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,40 (d, J=5,8 Hz, 3H), 3,12 (qd, J=6,3, 1,9 Hz, 2H), 2,36 (ddd, J=13,7, 7,0, 3,3 Hz, 1H), 2,26-2,10 (m, 1H).
II-255	423,2	1,98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62-8,47 (m, 2H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,29 (d, J=3,5 Hz, 2H), 3,11 (t, J=8,5 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,95-2,62 (m, 4H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 1H), 2,12 (d, J=7,8 Hz, 1H).
II-256	464,3	2,37	
II-257	468,3	2,31	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,27-7,05 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,35-3,10 (6H), 3,02 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).
II-258	474,3	2,3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68-8,63 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,44-7,17 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,55-4,31 (m, 1H), 3,57 (dd, J=29,9, 13,8 Hz, 1H), 3,09-2,99 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,96 (dtd, J=43,6, 12,3, 11,7, 5,1 Hz, 2H).
II-259	517,4	2,31	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40-7,08 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,41 (ddd, J=13,5, 5,5, 3,5 Hz, 1H), 3,03-2,87 (m, 6H), 2,48 (s, 6H), 2,17 (s, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H).
II-260	517,3	2,36	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J=1,4 Hz, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,43-7,10 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,74 (dd, J=13,7, 6,9 Hz, 1H), 3,27 (d, J=12,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 5H), 2,42 (s, 6H).
II-261	402,3	2,09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07-7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 1,83 (s, 5H), 1,67 (ddd, J=10,7, 6,9, 3,9 Hz, 1H), 1,46 (d, J=12,4 Hz, 1H), 1,29 (qd, J=13,8, 4,2 Hz, 1H).
II-262	463,9	2,41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,47-7,12 (m, 2H), 4,67-4,13 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,98 (p, J=6,7 Hz, 2H), 2,84 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H), 1,94-1,63 (m, 3H), 1,48 (q, J=12,0 Hz, 1H), 1,33 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 1,02-0,83 (m, 4H).
II-263	452,1	2,34	
II-264	452,1	2,34	
II-265	452,1	2,33	
II-266	452,1	2,33	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,70-4,20 (br m, 2H), 2,94 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,10 (m, 3H).
II-267	468	2,29	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,75 (m, 2H), 8,45 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 4,84 (замаскированный 3H), 4,12 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,01 (m, 4H).
II-268	466	2,46	
II-269	468	2,25	
II-270	505,3	2,77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (m, 3H), 8,26 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,82 (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=13,5, 3,4 Hz, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,37 (m, 2H) 1,05 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-271	469,3	2,67	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,07 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,77 (dd, J=12,9, 4,3 Hz, 1H), 3,14-3,02 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,08-1,88 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H) 1,27 (d, J=6,8 Hz, 3H).

II-272	479,3	2,11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 8,53 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,12 (m, 2H), 4,64-4,37 (m, 1H), 4,40-4,16 (m, 1H), 4,09 (d, J=15,5 Hz, 1H), 3,88-3,59 (m, 4H), 3,07 (d, J=11,6 Hz, 1H), 2,96 (dq, J=11,3, 6,8, 6,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J=11,9 Hz, 1H), 1,79 (d, J=17,7 Hz, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,47 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,39-1,20 (m, 1H).
II-273	452,3	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,91-3,76 (m, 6H), 3,68 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).
II-274	379	2,66	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,93 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,12-2,04 (m, 3H), 1,75 (s, 1H), пик воды закрывает один сигнал.
II-275	423	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66-8,45 (m, 2H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J=55,0 Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,47 (dt, J=13,3, 4,5 Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,07 (tt, J=10,7, 3,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,12 (dq, J=13,6, 4,3 Hz, 1H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,93-1,85 (dq, J=10,9, 5,9, 5,3 Hz, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-276	423	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66-8,45 (m, 2H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J=55,0 Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,47 (dt, J=13,3, 4,5 Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,07 (tt, J=10,7, 3,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,12 (dq, J=13,6, 4,3 Hz, 1H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,93-1,85 (dq, J=10,9, 5,9, 5,3 Hz, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-277	439	2,04	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J=6,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,45 (brs, 1H), 4,32 (brs, 1H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 3H), 1,96-1,63 (m, 3H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H).
II-278	439	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,44 (brs, 1H), 4,31 (brs, 1H), 3,09 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,86-2,82 (m, 3H), 1,92-1,67 (m, 3H), 1,46 (t, J=12,9 Hz, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H).
II-279	450	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J=55,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,20-3,04 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 2H).
II-280	452	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J=9,6 Hz, 2H), 4,05 (d, J=9,6 Hz, 2H), 3,80 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,96 (s, 3H).
II-281	450	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J=55,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 1,87 (dd, J=7,4, 4,6 Hz, 2H), 1,73-1,53 (m, 2H).
II-282	436	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64-8,61 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,34 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,62 (brs, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,62 (brs, 1H), 3,47 (brs, 1H), 3,25-3,01 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,23 (brs, 1H), 1,98 (brs, 1H).
II-283	438	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,90 (vbrs, 1H), 4,37 (vbrs, 1H), 3,04 (ddd, J=13,8, 11,5, 5,1 Hz, 2H), 2,86 (ddd, J=13,7, 11,5, 4,4 Hz, 1H), 2,36-2,19 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,88-1,57 (m, 5H), 1,56-1,35 (m, 1H).
II-284	451	2,03	
II-285	453	1,9	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,66 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=55,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,24-4,04 (m, 4H), 3,80 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,99 (s, 2H).
II-286	437	1,93	
II-287	480,3	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,38-3,27 (m, 2H), 2,97 (dd, J=11,8, 2,7 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,94 (d, J=13,9 Hz, 2H), 1,62 (ddd, J=13,8, 11,6, 4,5 Hz, 2H).
II-288	480,3	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,93 (d, J=13,5 Hz, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,54 (ddd, J=13,6, 8,1, 5,2 Hz, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 3H).
II-289	480,1	2,21	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,87-4,75 (m, 2H), 4,73-4,58 (m, 3H), 4,56-4,16 (m, 2H), 3,08 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,95 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,81 (t, J=16,5 Hz, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,48 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,32 (t, J=12,4 Hz, 1H).

II-290	454,3	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,5 Hz, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 4,32-4,16 (m, 1H), 4,05 (ddd, J=11,7, 3,6, 1,5 Hz, 1H), 3,75 (dtd, J=10,9, 5,8, 2,6 Hz, 1H), 3,62 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,28 (dd, J= 5,9, 2,8 Hz, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).
II-291	456	2,37	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,50 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,35 (d, J=5,8 Hz, 2H).
II-292	458	2,1	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,12 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,70 m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,01 (m, 4H).
II-293	506	2,71	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,74 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,61 (dd, J=13,9, 3,9 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H) 3,15 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-294	506	2,71	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,70 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,20-4,02 (m, 3H), 3,51 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J=4,2 Hz, 2H), 3,07 (dd, J=13,3, 10,2 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 1,14 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-295	381,2	1,91	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 4H).
II-296	365,2	1,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,01 (ddd, J=13,5, 11,3, 1,9 Hz, 2H), 2,97 (ddd, J=14,4, 11,5, 3,4 Hz, 2H), 2,82 (ddd, J=12,1, 4,3, 2,3 Hz, 2H).
II-297	431,2	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,64 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,61-3,52 (m, 3H).
II-298	431,2	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=54,0 Hz, 1H), 5,03 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,13 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,97 (t, J=12,1 Hz, 1H).
II-299	370,3	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,39-4,22 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, J=13,2, 10,3 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=6,8, 1,4 Hz, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,80 (dp, J=10,3, 3,3 Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H).
II-300	438,3	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 4,69-4,19 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 5H), 2,89-2,80 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,78 (dt, J=13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,33 (qd, J=11,7, 3,8 Hz, 1H).
II-301			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41-7,16 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,80 (td, J=11,4, 10,6, 3,6 Hz, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 1H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,70-0,58 (m, 1H).
II-302	488	2,52	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,52-8,50 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,12-6,91 (t. 1H), 5,02 (m, 1H), 3,22 (замаскированный, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). 1 CH протон не наблюдается.
II-303	488	2,5	
II-304	488	2,51	
II-305	488,1	2,55	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 8,52-8,50 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,12-6,91 (t. 1H), 5,02 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,24 (s, 3H).
II-306	508,3	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,62-4,45 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).
II-307	508,3	2,4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,66 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=6,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 5H), 3,55 (dd, J=13,4, 7,8 Hz, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,95 (s, 3H).
II-308	331	2,68	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=55,0 Hz, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 4H).
II-309	432	1,78	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,20-8,02 (m, 2H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,12 (br d, J=15,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J=16,3 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,16 (d, J=13,0 Hz, 1H).

II-310	452	2,43	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,54-4,22 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,94 (dd, J=13,4, 6,2 Hz, 1H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,96-1,70 (m, 3H), 1,51 (d, J=12,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J=11,3 Hz, 1H).
II-311	453	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J - 55,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,58-4,07 (m, 2H), 3,15 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,73 (dd, J=13,3, 6,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 3H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 1H).
II-312	467,4	2,01	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,80 (broad m, 1H), 4,30 (broad m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,15 (m, 3H).
II-313	453,4	1,83	
II-314	431,3	2,28	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,96 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 4H), 3,61-3,52 (m, 3H).
II-315	431,3	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=54,0 Hz, 1H), 5,03 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,50-4,43 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,13 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,97 (t, J=12,1 Hz, 1H).
II-316	489	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,76-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=8,0, 5,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,84 (br s, 1H), 4,55 (brs, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,99-2,73 (m, 3H), 2,32-2,12 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-317	438	2,12	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,32 (vbrs, 2H), 3,20-2,99 (m, 3H), 2,91 (dd, J=13,2, 9,2 Hz, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,83-1,59 (m, 4H), 1,48 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,31 (d, J=11,6 Hz, 1H).
II-318	440	1,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J=1,3 Hz, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,40 (brs, 1H), 4,25 (brs, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,21-3,01 (m, 3H), 2,87 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H).
II-319	452	2,13	
II-320	450	2,36	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=55,0 Hz, 1H), 5,17 (brs, 1H), 4,28 (brs, 1H), 3,27 (t, J=9,8 Hz, 2H), 3,19 (d, J=12,3 Hz, 2H), 3,09 (q, J=12,2, 10,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,37 (d, J=17,6 Hz, 1H), 1,98-1,73 (m, 2H), 1,53 (dd, J=11,0, 7,7 Hz, 2H).
II-321	502	2,67	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (ddd, J=13,4, 5,2, 3,6 Hz, 1H), 3,06-2,92 (m, 5H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 5H), 1,05 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-322	454,1	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,23 (bs, 1H), 4,04 (ddd, J=11,6, 3,6, 1,5 Hz, 1H), 3,61 (ddq, J=11,0, 8,4, 2,8 Hz, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,26 (t, J=19,3 Hz, 3H).
II-323	345,3	2,85	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,86-4,68 (m, 1H), 4,45-4,27 (m, 1H), 3,03 (td, J=13,2, 3,1 Hz, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 4H), 1,45 (tq, J=11,9, 7,0, 5,9 Hz, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-324	347,3	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,62 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,11 (d, J=13,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=11,5, 3,9 Hz, 1H), 3,79 (dt, J=11,4, 1,1 Hz, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-325	347,3	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,62 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 4,11 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=11,5, 3,9 Hz, 1H), 3,79 (dt, J=11,5, 1,1 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,52 (ddd, J=12,2, 11,4, 3,1 Hz, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-326	414,3	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,62 (m, 2H), 8,57-8,51 (m, 2H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,55-4,37 (m, 3H), 4,27-4,09 (m, 1H), 4,01 (ddd, J=11,6, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,94 (ddq, J=10,8, 7,1, 4,2, 3,5 Hz, 1H), 3,58 (td, J=11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,14 (td, J=12,3, 3,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=13,2, 10,4 Hz, 1H).
II-327	412,4	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=13,8, 7,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=13,8, 7,0 Hz, 1H), 4,35-4,10 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,01 (dd, J=13,1, 10,1 Hz, 1H), 2,15 (ddq, J=10,2, 7,0, 3,5 Hz, 1H), 1,80 (dq, J=11,7,

			3,8 Hz, 1H), 1,71 (dq, J=12,5, 4,1 Hz, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H).
II-328	404,3	1,8	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 1H), 4,03 (ddd, J=11,6, 3,8, 1,5 Hz, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (dd, J=13,3, 10,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).
II-329	488,1	2,4	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,76 (s, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,18 (s, 1H0, 7,81 (dd, 1H), 7,25-7,04 (t, 1H), 5,40 (br m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,37 (d, 3H).
II-330	508,3	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,55 (dd, J=13,5, 7,9 Hz, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,95 (s, 3H).
II-331	508,3	2,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,64-4,49 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,98 (s, 3H)
II-332	453	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,82 (vbrs, 1H), 4,13 (t, J=4,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=11,8, 3,7 Hz, 1H), 3,89 (vbrs, 1H), 3,57 (td, J=12,0, 2,9 Hz, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,08 (t, J=9,8 Hz, 1H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-333	451	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,48 (d, J=1,3 Hz, 4H), 1,84 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 1,61 (s, 2H).
II-334	453	1,93	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,69 (dd, J=6,1, 3,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J=8,6 Hz, 4H), 3,59-3,53 (m, 2H).
II-335	451	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,05 (vbrs, 1H), 4,14 (vbrs, 1H), 3,43 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,30 (dt, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,09-2,86 (m, 3H), 2,25 (dd, J=11,5, 5,8 Hz, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H).
II-336	453,1	1,78	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45-7,25 (t, 1H), 7,05 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,30-3,12 (замаскированный, 5H), 2,87 (m, 5H), 1,21 (m, 3H).
II-337	482,1	2,16	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=9,4, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J=6,4 Hz, 1H), 5,02 (dq, J=11,1, 6,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,44 (ddd, J= 13,4, 5,4, 3,6 Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 5H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,58 (dd, J=6,5, 2,7 Hz, 3H), 1,07 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 3H). 1× CH не наблюдается
II-338	434,1	1,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=9,5, 0,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 4,23 (s, 15H), 4,06 (ddd, J=11,6, 3,7, 1,5 Hz, 1H), 3,61 (dddd, J=15,9, 8,5, 5,2, 3,0 Hz, 2H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,15 (tt, J=6,4, 1,8 Hz, 2H), 2,96 (s, 4H), 1,56 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-339	412,4	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,51 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,22-4,07 (m, 2H), 3,20 (ddd, J=13,6, 10,8, 3,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J=13,2, 9,8 Hz, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,79 (dq, J=12,2, 4,1 Hz, 1H), 1,70 (dq, J=12,8, 4,2 Hz, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,32 (dtd, J=12,8, 10,6, 3,8 Hz, 1H).
II-340	481,4	2,49	
II-341	377,3	1,88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72-8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,79 (t, J=3,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,1, 4,0 Hz, 2H), 3,67-3,53 (m, 3H), 1,30 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-342	377,1	1,94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,06 (m, 1H), 4,86 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,09 (q, J=5,2 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,68-3,46 (m, 3H), 3,40 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,12 (d, J=25,8 Hz, 3H).
II-343	405,3	1,73	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J=54,1 Hz, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,73 (dd, J=11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,55 (br s, 1H), 3,49 (s, 2H). Один×CH2 и один×CH не наблюдается.
II-344	451	2,14	
II-345	454,1	2,11	
II-346	454,4	2,04	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,66-8,53 (m, 2H), 8,38 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J=54,1 Hz, 1H), 4,70-4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J=14,0, 3,9 Hz, 1H), 3,96 (td, J=11,8, 4,0 Hz, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,53-3,35 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,7 Hz, 3H).

II-347	441	1,82	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J=6,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,43 (brs, 1H), 4,16 (brs, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,93 (dt, J=13,6, 7,0 Hz, 1H), 2,74 (t, J=11,8 Hz, 1H).
II-348	467	2,47	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45-7,19 (m, 2H), 4,60-4,21 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H).
II-349	469	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69-8,60 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45-7,02 (m, 2H), 4,47 (brs, 1H), 4,24 (brs, 1H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,67-3,45 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 3H), 2,84 (dd, J=13,2, 10,3 Hz, 1H), 2,70 (s, 6H).
II-350	471,5	2,34	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,60 (m, 2H), 8,53 (dd, J=9,4, 1,7 Hz, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 1H), 7,70 (dt, J=9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,12 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,71(d, J=6,1 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,21 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,44 (d, J=21,3 Hz, 1H).
II-351	444	2,14	
II-352	402	1,85	
II-353	429	1,87	
II-354	345,3	2,84	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,03 (td, J=13,2, 3,1 Hz, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 4H), 1,53-1,38 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-355	379,3	1,77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,7 Hz, 1H), 5,16-5,02 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,03 (t, J=13,3 Hz, 1H), 3,10 (dt, J= 14,6, 2,5 Hz, 1H), 3,07-2,91 (m, 2H), 2,81 (dd, J=14,7, 5,7 Hz, 1H), 1,63 (d, J= 7,1 Hz, 3H).
II-356	379,3	1,82	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=9,4, 0,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J= 53,8 Hz, 1H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,84-4,69 (m, 1H), 3,56-3,37 (m, 3H), 2,94 (dd, J=12,8, 4,6 Hz, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-357	330,3	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,53-7,27 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,38 (q, J=2,9 Hz, 2H), 3,90 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H).
II-358	332,3	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=11,4, 4,3, 1,9 Hz, 2H), 3,52 (td, J=11,6, 2,4 Hz, 2H), 3,08 (tt, J=11,5, 4,1 Hz, 1H), 1,96-1,76 (m, 4H).
II-359	389,3	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,59 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 0,91-0,86 (m, 1H), 0,83-0,78 (m, 1H), 0,66-0,62 (m, 1H), 0,57-0,53 (m, 1H).
II-360	488,4	2,39	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,22-7,01 (t, 1H), 3,35 (замаскированный, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,32 (d, 3H).
II-361	488	2,39	
II-362	424,1	2,09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,46-7,13 (m, 2H), 4,51-4,06 (m, 2H), 3,39 (d, J=5,9 Hz, 1H), 3,11 (ddt, J=22,5, 13,0, 6,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,00 (dd, J=8,7, 4,9 Hz, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,55 (tt, J=11,6, 6,2 Hz, 2H).
II-363	467,1	2,01	
II-364	467,1	2,01	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=13,0, 5,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,30 (td, J=12,1, 3,6 Hz, 1H), 1,28 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-365	482,4	1,99	
II-366	480,3	2,01	
II-367	482,3	2,07	
II-368	388,3	2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,46-7,24 (t, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,26-1,18 (dd, 3H).
II-369	466,3	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,11 (td, J=10,1, 4,3 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 3H), 3,06-2,93 (m, 4H), 2,84 (dd, J=11,2, 10,2 Hz, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H).

II-370	422,3	1,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,16-3,02 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,22 (d, J=9,9 Hz, 1H), 2,00 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,76 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,50 (tt, J= 20,7, 10,3 Hz, 2H).
II-371	454,3	2,11	
II-372	454,1	2,12	
II-373	375	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64-8,54 (m, 2H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,27 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,35 (ddd, J=12,0, 7,6, 3,9 Hz, 2H), 3,02 (v br s, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,58 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,53-1,14 (m, 3H), 1,09 (br s, 3H).
II-374	438,3	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 2H), 8,56 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,46-7,16 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,03 (ddt, J=13,3, 7,7, 4,2 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,66 (dd, J=33,7, 13,8 Hz, 2H), 1,28 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 3H).
II-375	466,3	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,14 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 0,94-0,90 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 1H), 0,71-0,66 (m, 1H), 0,60-0,55 (m, 1H).
II-376	410,3	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74-8,66 (m, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,12-7,96 (m, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,93 (d, J=27,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,32-3,01 (m, 3H), 2,23 (dt, J=13,5, 4,0 Hz, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 1H).
II-377	438,3	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=9,1 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=19,2 Hz, 2H), 3,47 (d, J=9,9 Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,69-1,48 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 3H).
II-378	374,1	1,85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68-8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,49-7,14 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,82-4,08 (m, 2H), 3,07 (t, J=11,9 Hz, 2H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,94 (d, J=14,0 Hz, 1H), 1,84-1,61 (m, 2H), 1,53-1,36 (m, 1H).
II-379	492,1	2,45	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,19 (qd, J=13,9, 5,1 Hz, 3H), 3,12-2,93 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 3H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H). 1 C-H отсутствует
II-380	399,3	2,63	
II-381	488,4	2,43	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72-8,65 (m, 2H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,41-7,15 (m, 2H), 3,10 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-382	488,3	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,67-8,59 (m, 2H), 8,37 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J=54,3 Hz, 1H), 5,36-5,22 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,18 (ddd, J= 13,1, 10,1, 3,1 Hz, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,40 (dd, J=7,0, 1,9 Hz, 3H).
II-383	466,1	2,24	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,86 (dtd, J=10,9, 5,7, 2,7 Hz, 1H), 3,63 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=5,7, 2,1 Hz, 2H), 3,11 (dd, J=13,0, 10,9 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,86-0,75 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 1H).
II-384	466,1	2,23	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,63 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=5,7, 2,1 Hz, 2H), 3,11 (dd, J=13,3, 10,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,86-0,75 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 1H).
II-385	453	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,70 (q, J=5,1 Hz, 1H), 4,47 (v brs,1H), 4,31 (v brs, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 3H), 2,46 (d, J=5,2 Hz, 3H), 1,88- 1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,52-1,343 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H).
II-386	455	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61-8,51 (m, 2H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=55,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,69 (q, J=5,1 Hz, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,51 (tt, J=11,6, 3,2 Hz, 2H), 3,06 (br t, J=12,1 Hz, 1H), 2,96 (dt, J=13,5, 5,8 Hz, 1H), 2,88 (dt, J=13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,74 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,41 (d, J=5,2 Hz, 3H).
II-387	453	2,08	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,56-8,45 (m, 2H), 7,77 (d, J= 1,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,03 (dt, J=11,5, 5,7 Hz, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,82 (td, J=12,8, 2,9 Hz, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-388	470,1	2,36	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J=54,0

			Hz, 1H), 4,05 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (dd, J=13,7, 6,4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=12,9, 3,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, J=13,0, 11,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,49 (d, J=22,8 Hz, 3H).
II-389	470,1	2,38	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,84 (dd, J=13,8, 6,5 Hz, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,94 (s, 4H), 2,14 (dtd, J=10,7, 6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,49 (d, J=22,8 Hz, 3H).
II-390	468,3	2,21	
II-391	466,3	2,48	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,69-8,62 (m, 2H0, 3,38 (d, 1H), 8,10-7,90 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,20-6,90 (dt, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 4H), 1,72-1,50 (m, 4H), 0,80-0,70 (m, 3H).
II-392	377,3	1,96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=1,3 Hz, 2H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=56,1 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,02 (dd, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,69-3,43 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,09 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-393	377,3	1,94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,2 Hz, 2H), 8,53 (dd, J=9,4, 1,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (dd, J=9,5, 1,1 Hz, 1H), 7,20-7,50 (m, 1H), 4,78-5,05 (m, 2H), 4,03 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,72-3,45 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,12 (d, J=25,0 Hz, 3H).
II-394	424	1,97	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,44-7,19 (m, 2H), 3,86-3,42 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 1H) 2,28-2,05 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 1H).
II-395	395	1,85	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,15 (br s, 1H), 4,08-3,87 (m, 2H), 3,69 (br d, J=24,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,49-2,46 (m, 2H).
II-396	409	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,51-7,17 (m, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,53-3,37 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,43-2,18 (m, 1H), 2,01-1,76 (m, 1H).
II-397	452,3	2,4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,57 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (dd, J=9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43-7,11 (m, 2H), 2,93 (s, 5H), 2,68 (s, 2H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,68 (d, J=37,4 Hz, 2H), 0,99 (d, J=6,5 Hz, 4H).
II-398	452,3	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=17,1 Hz, 2H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (d, J=7,5 Hz, 1H), 2,91 (td, J=6,7, 3,8 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,52 (ddd, J=12,8, 8,0, 4,6 Hz, 1H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-399	360	1,67	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,34 (t, J=53,6 Hz, 1H), 7,00 (br s, 1H), 3,87-3,46 (m, 4H), 3,09 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H).
II-400	357	2,89	
II-401	359	2,27	
II-402	361	2,49	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=55,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J=6,0, 4,8 Hz, 2H), 3,74 (dd, J=6,0, 4,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).
II-403	468,3	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41-7,22 (m, 1H), 7,20 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).
II-404	424,3	2,1	
II-405	424,3	2,1	
II-406	456,3	1,93	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 2H), 7,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,01 (dd, J=11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,58 (td, J=11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,20 (dd, J=12,3, 5,0 Hz, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,84 (t, J=11,7 Hz, 1H).
II-407	440	2,08	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,77 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H).
II-408	422	1,94	
II-409	346	1,77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,84-3,42 (m, 3H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,47-2,23 (m, 1H), 2,23-1,99 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 1H).
II-410	453,3	1,93	

II-411	453,3	1,9	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,30 (замаскированный, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,08 (d, 3H).
II-412	438,1	2,26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,98 (d, J=13,9 Hz, 2H), 3,66 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,49 (t, J= 10,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,00-1,49 (m, 4H), 1,36 (s, 3H).
II-413	377,1	1,91	
II-414	377,1	1,91	
II-415	425	1,84	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,48-7,17 (t, J=50 Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,55 (s, 2H), 3,88-3,41 (m, 4H), 2,99 (br s, 2H), 2,26-2,00 (m, 2H), 1,96-1,73 (m, 1H).
II-416	466,1	2,48	
II-417	466,1	2,48	
II-418	467,1	2,09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43-7,22 (t, 1H), 4,80-4,50 (br d, 1H), 3,50 (замаскированный, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 1,50-1,25 (m, 4H).
II-419	466,1	2,11	
II-420	464,1	2,47	
II-421	438,3	2,25	
II-422	439,3	2,12	
II-423	467,3	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57-8,54 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,90 (br s, 2H), 3,30 (замаскированный, 6H), 2,98-2,90 (m, 6H), 1,08 (d, 3H).
II-424	438	2,2	
II-425	438,1	1,88	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69-8,59 (m, 2H), 8,57-8,47 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,35 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,70 (d, J=59,8 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H hidden), 2,99 (s, 3H), 1,16 (m, 3H+2H).
II-426	439,1	2,16	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74-8,59 (m, 2H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,5 Hz, 1H), 4,19-4,01 (m, 2H), 3,67 (m, J=11,7 Hz, 6H, частично скрыт), 3,05 (s, 3H), 1,25-1,05 (m, 3H).
II-427	467,3	2,02	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,74 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 7,24-7,03 (t, 1H), 5,20 (brs,2H), 3,69 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,54-1,53 (d, 3H), 1,41-1,40 (d, 3H).
II-428	511	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62-8,50 (m, 2H), 8,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36-7,13 (m, 2H), 4,57-4,41 (m, 1H), 4,00 (v brs s, 2H), 3,20-2,96 (m, 4H), 2,94-2,75 (m, 5H), 2,68 (ddd, J=24,1, 13,8, 3,7 Hz, 1H), 2,48 (br s, 1H), 1,86 (dt, J=10,4, 5,2 Hz, 1H), 1,69 (d, J=10,8 Hz, 1H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-429	511	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,57-8,41 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (dd, J=9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (br t, J=55,0 Hz, 1H), 7,10 (br t, J=7,2 Hz, 1H), 5,04 (br d, J=58,1 Hz, 1H), 4,30 (v br s, 2H), 3,62-5,52 (m, 2H), 3,25-2,99 (m, 3H), 2,99-2,68 (m, 6H), 1,95 (br s, 1H), 1,72 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 1,42 (br t, J=12,0 Hz, 1H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-430	423,3	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 3,23-3,22 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,20 (br s, 1H), 1,96 (d, J=10,0 Hz, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H).
II-431	488,1	2,5	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=12,2 Hz, 2H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,47 (dd, J=13,1, 4,1 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,10 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,25 (d, J=14,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,26-1,14 (m, 3H).
II-432	488,1	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,10 (t, J=12,2 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,41 (s, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,21 (d, J=6,9 Hz, 4H).
II-433	488,1	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J=19,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,05-2,92 (m, 5H), 2,37-2,14 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H).
II-434	488,1	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,5 Hz, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,45 (dd, J=13,4, 3,5 Hz, 1H), 2,99 (s, 5H), 2,38-2,14 (m, 3H), 1,29-1,22 (m, 3H).
II-435	465,1	1,95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 2H), 8,69-8,58 (m, 2H), 8,54 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=7,4, 4,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,50 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,20 (m, some protons obscured, should be 4H), 1,96 (s, 1H), 1,83 (s, 1H),

			1,55 (d, J=8,8 Hz, 2H), 1,33-1,08 (m, 1H).
II-436	452,1	2,14	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,99 (dd, J=13,1, 5,3 Hz, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,56 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,43 (t, J=12,4 Hz, 1H), 1,85 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,59 (dq, J= 10,3, 6,0, 5,0 Hz, 1H), 0,97-0,81 (m, 4H).
II-437	452,1	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,10 (dd, J=13,1, 5,4 Hz, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,63 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,80 (dh, J=11,9, 3,9 Hz, 1H), 1,69 (td, J=11,4, 9,6, 5,6 Hz, 1H), 1,07-0,96 (m, 4H).
II-438	359	1,99	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58-8,47 (m, 2H), 7,68 (d, J= 9,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J=52,5 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,01-3,52 (m, 6H), 1,66-1,62 (m, 1H), 0,89 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1H), 0,43 (t, J=4,5 Hz, 1H).
II-439	450	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,46 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,48-7,08 (m, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,43 (td, J=10,2, 6,9 Hz, 1H), 3,19 (br t, J=10,7 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,76-2,54 (m, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,91-1,61 (m, 1H), 1,02-0,66 (m, 4H).
II-440	480,3	2,29	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,85 (br s, 1H), 3,70 (dd, J=13,0, 6,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=13,3, 7,1 Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,15-1,03 (m, 1H), 0,52-0,48 (m, 2H), 0,41-0,32 (m, 2H).
II-441	480,3	2,29	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,85 (br s, 1H), 3,70 (dd, J=13,6, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=13,4, 7,1 Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,11-1,04 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,41-0,32 (m, 2H).
II-442	450,3	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=3,8 Hz, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,13 (m, 2H), 4,34 (d, J=100,4 Hz, 2H), 3,48-3,08 (m, 3H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,05 (dd, J=12,8, 6,2 Hz, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,72-1,44 (m, 2H), 1,03-0,83 (m, 4H).
II-443	480,1	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,63 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=54,0 Hz, 1H), 7,27 (br s, 1H), 4,44 (br s, 2H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 1H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,41-0,35 (m, 2H).
II-444	480,1	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,9 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 4,42 (br s, 2H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,77 (br s, 1H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,40-0,38 (m, 2H).
II-445	438,1	2,26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,03 (d, J=47,3 Hz, 2H), 3,66 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J= 12,7, 8,5 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,94-1,53 (m, 4H), 1,36 (s, 3H).
II-446	438,1	2,26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,15-3,88 (m, 2H), 3,65 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,48 (td, J=9,8, 8,8, 5,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,97-1,54 (m, 4H), 1,36 (s, 3H).
II-447	436	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,47-7,18 (m, 2H), 4,01-3,50 (m, 4H), 3,24 (br s, 2H), 2,95 (br s, 3H), 1,78-1,65 (m, 1H), 0,95 (dd, J=7,9, 4,9 Hz, 1H), 0,50 (t, J=4,6 Hz, 1H).
II-448	481,4	2,19	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,28-7,04 (t, 1H), 4,80-4,60 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 6H).
II-449	438,1	2,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,47-7,10 (m, 2H), 4,95-3,98 (m, 2H), 3,34-3,20 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,04 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,20 (q, J=12,2 Hz, 1H), 0,97 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-450	439,3	1,75	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62-8,59 (m, 2H), 8,53-8,51 (d, 1H0, 7,97 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,42-7,20 (m, 2H), 4,40 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (m, 3H).
II-451	345	1,96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72-8,61 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,05-3,60 (m, 4H), 3,20 (dt, J=8,9, 6,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J=9,0 Hz, 1H).
II-452	465	2,02	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (d, J=1,1 Hz, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=52,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J=8,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,51 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,59 (dd, J=6,2, 4,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).
II-453	389	1,75	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68-8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,50-7,17 (m, 3H), 4,40 (br s, 1H), 4,24 (brs, 1H), 3,21 (t, J=11,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J=11,6 Hz, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 4H), пик воды закрывает некоторые сигналы.

II-454	388	1,82	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=52,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 1H), 2,39 (dd, J=10,8, 3,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 0,68-0,45 (m, 4H).
II-455	438,05	2,29	1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,44 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,83 (ddt, J=11,7, 8,1, 3,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,96 (d, J= 16,0 Hz, 6H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,97 (qd, J=11,7, 3,6 Hz, 1H), 1,77 (t, J=13,6 Hz, 1H).
II-456	523,4	2,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,74 (s, 1H), 8,71-8,61 (m, 2H), 8,55 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J=53,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,17 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,87 (s, 6H), 1,97 (ddp, J=10,4, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,39 (ddt, J=13,8, 11,3, 5,7 Hz, 1H). 2 CH не наблюдается.
II-457	468,3	2,3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38-7,12 (m, 2H), 4,31 (dd, J=13,8, 3,7 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,76 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,32 (dd, J=13,8, 10,0 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
II-458	482,1	2,41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=2,7 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,54-7,04 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17-1,07 (m, 3H).
II-459	402	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=55,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,37 (vbrs, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,08 (br t, J=15,0 Hz, 1H), 2,94 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (br t, J=15,0 Hz, 1H), 1,28 (d, J=10,7 Hz, 1H), 0,85-0,79 (m, 1H), 0,69-0,48 (m, 2H), 0,38 (br s, 1H).
II-460	452,3	1,53	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,85 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,5 Hz, 2H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,23 (d, J=16,2 Hz, 1H), 3,40 (t, J=11,6 Hz, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,81 (dddd, J=37,9, 14,2, 9,7, 4,0 Hz, 2H), 1,50 (q, J=11,7, 11,3 Hz, 1H).
II-461	502,3	2,72	
II-462	502,4	2,7	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,63 (m, 2H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,29 m, 2H), 4,80 (brs, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,30 (замаскированный, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,60-2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,07 (m, 3H).
II-463	493,4	2,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,49-7,02 (m, 2H), 3,83-3,66 (m, 1H), 3,10 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,14-1,01 (m, 2H), 0,74-0,61 (m, 1H), 0,57-0,42 (m, 2H), 0,34 (d, J=4,1 Hz, 1H).
II-464	439	1,82	
II-465	453	1,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,59 (t, J=1,3 Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,97 (dd, J=19,0, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,42-7,04 (m, 2H), 4,68-4,06 (vbr s, 2H), 3,51-3,33 (m, 1H), 3,18-2,87 (m, 5H), 2,87-2,53 (m, 3H), 1,24 (dd, J=6,8, 1,4 Hz, 3H).
II-466	471,3	1,98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,80-8,70 (m, 2H), 8,67 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,61-7,46 (m, 1H), 3,51 (d, J=11,3 Hz, 2H), 3,23 (dt, J=14,3, 6,7 Hz, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,28 (d, J=7,0 Hz, 3H). Некоторые пики маскируются пиками растворителя.
II-467	502,4	2,62	
II-468	502,4	2,62	
II-469	502,1	2,71	
II-470	502,1	2,7	
II-471	502,1	2,68	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,89-8,64 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,38 (d,1H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,27-1,97 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 6H).
II-472	502,1	2,68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,64 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38-7,11 (m, 2H), 5,75-3,98 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,54-2,49 (замаскированный сигнал, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,26-1,11 (m, 3H), 1,07 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-473	467	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,34 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 7,36-7,04 (m, 2H), 4,42 (vbrs, 1H), 4,22 (vbrs, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,10-2,70 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,35-1,02 (m, 4H).
II-474	467	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=52,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,24 (vbrs, 2H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,16 (t, J=13,1 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 4H), 2,97 (d, J=12,1 Hz, 1H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,07 (dt, J=10,5, 3,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J=6,8 Hz, 3H).

II-475	502,1	2,54	
II-476	502,1	2,54	
II-477	389	1,72	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J=55,0 Hz, 1H), 5,37 (vbrs, 1H), 4,49 (vbrs, 2H), 4,13 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J= 12,6, 3,1, 1,6 Hz, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 1,25 (d, J=7,0 Hz, 3H), пики растворителя маскируют некоторые сигналы.
II-478	493,1	2,54	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,68-4,26 (m, 2H), 3,92 (dd, J=12,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,71 (dt, J=11,0, 4,1 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,72 (dd, J=7,2, 4,7 Hz, 1H), 0,62-0,51 (m, 2H), 0,48-0,39 (m, 1H).
II-479	493,1	2,54	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,68-4,26 (m, 2H), 3,92 (dd, J=12,9, 4,7 Hz, 1H), 3,18 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,71 (dt, J=11,0, 4,1 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,72 (dd, J=7,2, 4,7 Hz, 1H), 0,62-0,51 (m, 2H), 0,48-0,39 (m, 1H).
II-480	424,1	2,17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=1,7 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,11 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,50-4,15 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,64 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,15 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,94-1,73 (m, 2H), 1,65-1,47 (m, 1H).
II-481	454,1	1,95	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J=9,7 Hz, 2H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,45-6,94 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,06-3,35 (m, 7H), 2,91 (s, 5H), 2,25 (q, J=19,4, 17,4 Hz, 1H).
II-482	481,4	2,25	
II-483	389	1,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,40 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,85 (brs, 1H), 4,40 (vbrs, 1H), 4,28 (vbrs, 1H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,82-2,54 (m, 3H), 2,24 (d, J=6,7 Hz, 2H).
II-484	482,3	2,49	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,41-7,20 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 5H), 1,27 (s, 3H), 1,20-1,16 (m, 6H). Один×CH2 не наблюдается.
II-485	436,1	2,04	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,32 (dd, J=13,9, 9,1 Hz, 1H), 3,02 (s, 5H), 2,51 (s, 1H), 1,86-1,47 (m, 4H), 1,21 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-486	436,1	2,04	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10-7,93 (m, 1H), 7,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J=53,6 Hz, 1H), 5,27-4,30 (m, 2H), 3,32 (dd, J=13,9, 9,1 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,51 (s, 1H), 1,90-1,44 (m, 4H), 1,21 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-487	436,3	2,04	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,06-7,95 (m, 1H), 7,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J=53,8 Hz, 1H), 5,22-4,17 (m, 2H), 3,15 (td, J=14,8, 6,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,40 (s, 1H), 1,89-1,49 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-488	436,3	2,04	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J=53,9 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,72-4,29 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,39 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,93-1,47 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-489	482,3	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63-8,62 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39-7,16 (m, 2H), 5,08 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,58 (br s, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17-1,11 (m, 3H).
II-490	482,3	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,55-8,54 (m, 2H), 8,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32-7,11 (m, 2H), 4,98 (br s, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,078-1,02 (m, 3H).
II-491	482	2,62	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (m,2 H), 8,54-8,51 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,70-7,67 (m,1H), 7,39 (m, 1H), 7,37-7,16 (m. 1H), 5,10-4,70 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).
II-492	403	1,71	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,54-7,32 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,22 (brs, 1H), 4,21 (brs,1H), 3,36 (ddd, J=12,9, 10,0, 3,2 Hz, 1H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,82 (d, J=11,9 Hz, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 4H), 2,14-2,06 (m, 1H), пики воды и растворителя закрывают некоторые сигналы.
II-493	437	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,52 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,33 (br s, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,11 (t, J=12,8 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,95-2,77 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,84-1,59 (m, 4H), 1,55-1,21 (m, 2H).

II-494	511,3	2,26	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,76 (d, J=1,0 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J=53,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,71 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,82 (td, J=4,7, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,75 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,1 Hz, 3H).
II-495	507,4	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 2H), 3,53 (dd, J=13,0, 4,9 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,02 (dd, J=13,0, 9,7 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50 (td, J=12,9, 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,35 (dd, J=13,3, 6,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,92 (dddd, J=12,9, 6,5, 4,1, 1,5 Hz, 1H), 0,63-0,49 (m, 2H), 0,24-0,10 (m, 2H).
II-496	376	1,64	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=52,5 Hz, 1H), 4,55 (brs, 1H), 4,31 (vbrs, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,09-2,87 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 3H), 2,40 (brs, 1H), 1,64-1,47 (m, 2H).
II-497	375,2	2,28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,47 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,52 (tq, J=9,8, 4,6 Hz, 2H), 3,06 (td, J=12,3, 11,5, 2,9 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=13,2, 10,3 Hz, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 2H), 1,52-1,17 (m, 4H).
II-498	377,2	1,94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66-8,58 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,55 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J=40,6 Hz, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,67-3,49 (m, 4H), 3,16-3,00 (m, 1H), 2,81 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,68 (q, J=6,4 Hz, 2H).
II-499	393,3	2,45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,50 (td, J=6,6, 5,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=13,1, 10,4 Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,75 (dt, J=13,2, 3,7 Hz, 1H), 1,65 (ddd, J=10,6, 7,0, 3,8 Hz, 1H), 1,54-1,19 (m, 4H).
II-500	395	2,05	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,66-8,58 (m, 2H), 7,95 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,52 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,07-3,94 (m, 1H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,84 (dd, J=13,0, 10,5 Hz, 1H), 1,75-1,50 (m, 2H).
II-501	388,3	2,61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,62 (t, J=1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 1H), 2,59 (dd, J=6,6, 2,0 Hz, 2H), 1,99-1,71 (m, 2H), 1,66-1,33 (m, 2H), 1,26 (q, J=7,3, 6,7 Hz, 1H).
II-502	422	1,95	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J=53,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J=71,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,99-2,80 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,52 (s, 2H).
II-503	422	1,95	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J=53,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J=71,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,99-2,80 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,52 (s, 2H).
II-504	393,2	1,54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77-8,62 (m, 3H), 8,14-8,00 (m, 1H), 7,92 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J=96,9 Hz, 2H), 3,53-3,28 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,56 (t, J=12,6 Hz, 1H).
II-505	375	1,45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77-8,66 (m, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,58-3,35 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,13-1,91 (m, 1H), 1,80 (dq, J=13,7, 8,6, 7,5 Hz, 2H), 1,65-1,45 (m, 1H).
II-506	393,2	1,54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,79-8,61 (m, 3H), 8,05 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J=139,8 Hz, 2H), 3,36 (dd, J=26,7, 13,4 Hz, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,04 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,90-1,66 (m, 2H), 1,55 (s, 1H).
II-507	495,3	2,6	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,73 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J=53,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,13 (p, J=6,8 Hz, 1H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,56 (t, J=13,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J=11,6, 4,7 Hz, 1H), 3,26 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,40 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-508	375,2	1,41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72-8,63 (m, 2H), 8,56 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,58-3,28 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,02 (dd, J=9,9, 5,8 Hz, 1H), 1,79 (q, J=9,4, 8,7 Hz, 2H), 1,55 (d, J=12,5 Hz, 1H).
II-509	454,1	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,58 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45-7,17 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,06 (dd, J=11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,58 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,41 (dt, J=14,3, 7,1 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,09 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,87 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,24 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-510	454	2,13	
II-511	466,3	2,56	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (t, J=3,3 Hz, 2H), 8,46 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=9,6, 3,1 Hz, 1H), 7,35-7,08 (t, 1H), 7,07-6,37 (bs, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, J=17,5, 10,0

			Hz, 2H), 2,94 (d, J=3,4 Hz, 3H), 2,78-2,67 (m, 1H), 1,98 (dq, J=13,3, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,21 (d, J=12,4 Hz, 1H), 1,15 (t, J=6,4 Hz, 3H), 1,04 (d, J=6,3 Hz, 3H).
II-512	372,2	2,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,56-7,16 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,67 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,14 (td, J=12,3, 3,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, J=17,0, 4,5 Hz, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H).
II-513	390,2	2,36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,76-8,58 (m, 3H), 7,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,08 (dt, J=11,7, 5,9 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 1H), 3,67 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,19 (td, J=12,4, 11,7, 3,8 Hz, 1H), 3,01-2,79 (m, 3H).
II-514	390	1,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,55 (brs, 1H), 4,18 (vbrs, 2H), 3,57 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,07 (dd, J=13,1, 9,4 Hz, 1H), 2,85 (dt, J=11,9, 3,4 Hz, 1H), 2,25-2,21 (m, 5H), 1,84 (dtd, J=14,0, 6,9, 3,2 Hz, 1H), 1,50 (ddt, J=14,3, 8,2, 6,2 Hz, 1H).
II-515	495,3	1,95	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,7 Hz, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,7 Hz, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,29 (q, J=7,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,48-3,33 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-516	379,2	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,30 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,08 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,86 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,56-1,21 (m, 2H).
II-517	379,2	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J=100,1 Hz, 3H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,86 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,56-1,29 (m, 2H).
II-518	381,2	1,97	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 7,97 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,87 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J=69,2 Hz, 2H), 4,01 (dd, J=12,1, 3,3 Hz, 1H), 3,60-3,38 (m, 4H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,96-2,76 (m, 1H).
II-519	361,3	2,15	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,69 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,40 (dt, J=10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,85 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,83-1,54 (m, 3H), 1,53-1,18 (m, 2H).
II-520	361,3	2,14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,69 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,54-4,17 (m, 2H), 3,40 (dt, J=10,3, 5,1 Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,08 (td, J=12,3, 11,4, 2,8 Hz, 1H), 2,85 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,86-1,57 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 2H).
II-521	363,2	1,82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,88 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 4H), 3,12 (td, J=12,5, 3,6 Hz, 1H), 2,92-2,74 (m, 1H).
II-522	408,2	1,8	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (td, J=53,7, 11,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,03 (t, J=12,9 Hz, 1H), 2,97 (d, J=1,7 Hz, 3H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,87 (dtt, J=36,5, 12,4, 5,7 Hz, 2H), 1,54 (qd, J=10,2, 7,7, 5,0 Hz, 1H).
II-523	470,4	2,03	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,56 (dd, J=13,2, 5,1 Hz, 1H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,47 (d, J=43,5 Hz, 2H), 1,32 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-524	440,3	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,39 (br d, J=65,8 Hz, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 1,87 -1,84 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 1H)
II-525	466,3	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (m, 2H), 8,56-8,54 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 7,30-7,20 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,30 (br s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,90 (m, 5H), 1,08 (d, 3H).
II-526	466,3	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,42-7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,82-2,72 (m, 2H), 1,02 (d, 3H).
II-527	510,3	2,39	
II-528	500,3	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6, 380K) δ 8,68-8,56 (m, 2H), 8,46 (dd, J=9,5, 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,64 (dt, J=9,5, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (td, J=53,9, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,70 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,40 (dd, J=13,7, 5,3 Hz, 1H), 3,11 (ddt, J=20,9, 13,8, 6,3 Hz, 1H), 2,95 (t, J=1,7 Hz, 3H), 2,41 (d, J=36,9 Hz, 1H), 1,10-0,97 (m, 1H), 0,78 (q, J=11,5, 10,7 Hz, 3H).

II-529	409	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,38 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,23 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H).
II-530	409	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,61 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,56 (d, J=15,5 Hz, 1H).
II-531	358	2,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=53,6 Hz, 1H), 5,20 (t, J=3,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,98 (dt, J=12,0, 3,5 Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,69 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J=13,4, 9,5, 3,7 Hz, 1H).
II-532	356	2,24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,7 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=13,5, 6,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, J=13,5, 3,5 Hz, 2H), 3,58 (ddd, J=12,9, 8,0, 3,8 Hz, 1H), 3,18 (tt, J=6,3, 3,7 Hz, 1H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,71 (ddddd, J=16,4, 13,6, 10,4, 7,1, 3,8 Hz, 2H).
II-533	376,2	2,4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,74-8,70 (m, 2H), 8,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,23 (t, J=3,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J=13,7 Hz, 1H), 4,09-3,94 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,73 (dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J=13,8, 9,3, 3,8 Hz, 1H).
II-534	374,2	2,48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,69-8,55 (m, 2H), 8,04 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=13,5, 6,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, J= 13,4, 3,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, J=16,7, 3,6 Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,19 (tt, J= 7,0, 3,8 Hz, 1H), 2,00 (dqd, J=20,5, 7,7, 6,7, 4,3 Hz, 2H), 1,72 (dddd, J=23,9, 14,7, 9,5, 5,5 Hz, 2H).
II-535	466	1,81	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=1,0 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=55,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,03-3,84 (m, 4H), 3,66 (br s, 2H), 3,36 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,57 (br t, J= 5,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).
II-536	404	1,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=55,0 Hz, 1H), 5,30-3,60 (v brs, 3H), 3,57 (br s, 2H), 3,19 (br s, 1H), 2,91 (d, J=11,1 Hz, 1H), 2,21-2,13 (m, 5H), 1,92 (dq, J=12,7, 6,6 Hz, 1H), 1,43 (ddd, J=13,7, 9,3, 6,6 Hz, 1H), 1,15 (br s, 3H).
II-537	468,3	2,44	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (m,2H), 8,39-8,37 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,12 (d, 3H).
II-538	468,3	2,47	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,37-8,35 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, 1H), 7,24-7,03 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,35 (замаскированный, 1H),3,06 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 1,79 (d, 3H).
II-539	373	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J=52,5 Hz, 1H), 4,54 (ddt, J=13,1, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,22 (ddd, J=13,6, 12,4, 2,7 Hz, 1H), 3,09 (tt, J=11,7, 3,7 Hz, 1H), 2,71 (td, J=12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,76 (qd, J=12,4, 4,2 Hz, 1H), 1,61 (qd, J=12,4, 4,3 Hz, 1H).
II-540	436	2,13	
II-541	436	2,13	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,64-4,49 (br m, 1H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,18 (d, J=7,3 Hz, 6H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,48 (t, J=12,6 Hz, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,29 (q, J=12,0 Hz, 1H), 1,04 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-542	481,1	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=26,4 Hz, 2H), 3,39 (dd, J=12,8, 4,3 Hz, 2H), 3,30 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (d, J=12,1 Hz, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,48 (d, J=7,0 Hz, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 3H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H).
II-543	481,1	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=26,1 Hz, 2H), 3,39 (dd, J= 12,8, 4,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J=14,9 Hz, 1H), 3,14 (d, J=18,7 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H).
II-544	466,3	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (m,2H), 8,58 (d, 1H), 8,15-7,98 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,43-7,15 (m, 2H), 5,30-5,00 (m, 1H), 4,30 (замаскированный, 2H), 3,05-2,90 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,15 (m, 3H), 0,98 (m, 3H).
II-545	466,1	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=12,2 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,19 (m, 1H), 7,19-7,03 (m, 1H), 5,08 (d, J=269,3 Hz, 1H), 4,51-3,70 (m, 1H), 2,92 (d, J=23,7 Hz, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,36-0,90 (m, 7H).
II-546	466,1	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=12,6 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,46-7,18 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,47-

			4,69 (m, 1H), 4,55-3,66 (m, 1H), 3,08-2,69 (m, 6H), 1,89 (s, 1H), 1,74-1,54 (m, 2H), 1,29-0,90 (m, 7H).
II-547	402	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=52,5 Hz, 1H), 5,00 (vbrs, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 4,22 (dd, J=9,4, 5,1 Hz, 1H), 4,08 (dt, J=9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,16 (td, J=12,3, 4,1 Hz, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-548	360,3	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 3H), 2,76 (dd, J=13,1, 3,3 Hz, 1H), 1,28 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,15 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-549	512,1	2,07	
II-550	512,1	2,1	
II-551	438,1	2,22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70-8,59 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,46-7,04 (m, 2H), 4,68 (d, J=58,5 Hz, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,93-1,59 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-552	438	2,27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,46-7,14 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,43 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,19-1,93 (m, 2H), 1,63 (d, J=12,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,23-1,15 (m, 3H).
II-553	463,3	2,22	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 4,70-4,30 (m, 1H), 4,10 (замаскированный, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).
II-554	375,1	2,36	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J=54,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,53 (qd, J=10,9, 7,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,72-1,41 (m, 3H), 1,22 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-555	375,1	2,36	1H NMR (400 MHz,) δ 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J=54,2 Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 3,53 (qd, J=10,9, 7,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,89 (d, J=12,6 Hz, 1H), 1,74-1,41 (m, 3H), 1,22 (d, J=6,9 Hz, 3H). Пик при 4,95 довольно уширен.
II-556	432	2,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (brs, 1H), 8,72 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=55,0 Hz, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,89 (dt, J=12,9, 6,3 Hz, 3H), 3,66-3,55 (m, 3H), 1,48-1,45 (m, 12H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
II-557	463,3	2,17	
II-558	463,3	2,17	
II-559	509	2,58	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=52,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=7,5, 4,2 Hz, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,26-2,99 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).
II-560	479,1	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,98-3,01 (m, 4H), 2,74 (dt, J=25,4, 11,6 Hz, 2H), 2,28 (dd, J=11,4, 6,5 Hz, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 1H).
II-561	470,1	2,04	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=5,9 Hz, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J=57,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (dt, J=30,2, 11,3 Hz, 2H), 2,20 (d, J=28,2 Hz, 2H), 1,34-1,04 (m, 3H). 3 CH отсутствует/не наблюдается.
II-562	470,1	2,04	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,67-8,58 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 3H). 3 CH не наблюдается.
II-563	449,3	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,73-8,65 (m, 2H), 8,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,43-4,15 (m, 2H), 3,30 (dd, J=13,2, 9,5 Hz, 2H), 3,26-3,13 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,11 (tp, J=8,7, 2,9 Hz, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,65 (dtd, J=13,3, 10,1, 3,7 Hz, 1H), 1,61-1,49 (m, 1H).
II-564	372,2	2,29	
II-565	372	2,25	
II-566	464,3	2,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,91 (t, J=5,9 Hz, 1H), 4,55-4,20 (m, 2H), 3,40 (dd, J=13,3, 3,3 Hz, 1H), 3,20 (t, J=12,0 Hz, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,93-1,74 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 1H), 0,99 (d, J=13,6 Hz, 1H), 0,63-0,46 (m, 2H), 0,46-0,37 (m, 2H).
II-567	467	1,97	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,97-3,00 (m, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,76

			(s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).
II-568	497	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,36-5,16 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 2H), 3,48 (dd, J=22,7, 11,3 Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,28 (dtd, J=24,6, 11,4, 5,2 Hz, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,61 (dddd, J=36,9, 13,6, 10,7, 3,0 Hz, 1H).
II-569	467,1	1,97	
II-570	467,1	1,96	
II-571	468	2,31	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 2H), 8,56 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (NH), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=11,2, 3,5 Hz, 2H), 3,6 (m, 2H не наблюдается), 3,34 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,11 (dd, J=51,5, 12,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,53 (m, 1H) не наблюдается, 1,76-1,63 (m, 1H), 1,50 (ddd, J=13,6, 8,5, 6,9 Hz, 1H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H).
II-572	468,1	2,35	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 2H), 8,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (s, NH), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,48-7,15 (m, 2H), 4,06 (dd, J=11,7, 3,4 Hz, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,49-3,29 (m, 2H), 3,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,71 (dq, J=11,4, 3,8 Hz, 1H), 1,49 (td, J=19,1, 17,0, 9,6 Hz, 1H), 1,19 (d, J=6,3 Hz, 1H), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H).
II-573	436	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 6H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 1,87 (dd, J=12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,46 (t, J=12,6 Hz, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H).
II-574	436	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 6H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 1,87 (dd, J=12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,46 (t, J=12,6 Hz, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H).
II-575	445,3	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,39-7,18 (m, 1H), 4,29 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
II-576	431,2	2,3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,13 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,29 (q, J=1,4, 1,0 Hz, 1H), 8,18 (dt, J=7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,43 (t, J=53,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H).
II-577	389,1	2,49	
II-578	436	2,02	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,28 (1H, hidden), 3,40 (2H hidden), 3,06 (d, J=3,7 Hz, 6H), 2,55 (2H, hidden), 1,78-1,52 (m, 4H), 1,17 (d, J=18,7 Hz, 3H).
II-579	436	2,08	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,52 (d, J=3,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,52 (d, J=10,0 Hz, 2H), 1,23 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-580	401	1,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,61 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,55 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J=7,8, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H).
II-581	436	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,53 (d, J=1,9 Hz, 2H, не наблюдается), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,52 (d, J=10,2 Hz, 2H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 3H).
II-582	436	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,57-8,46 (m, 2H), 7,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,52-4,33 (m, 2H), 3,52 (d, J=3,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,52 (d, J=10,1 Hz, 2H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 3H).
II-583	450	2,04	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J=54,1 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,21 (dd, J=12,2, 8,5 Hz, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 3H), 2,98 (d, J=1,0 Hz, 7H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-584	450,1	2,07	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (dd, J=5,7, 1,5 Hz, 1H), 8,39-8,32 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,10 (dd, J=55,0, 53,1 Hz, 1H), 4,73 (br s, 2H), 3,14 (s, 6H), 3,04 (d, J=7,6 Hz, 3H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,77 (dd, J=12,9, 3,8 Hz, 1H), 1,56 (dqd, J=41,1, 12,9, 4,1 Hz, 2H), 1,21 (d, J=7,0 Hz, 3H).
II-585	389,1	2,38	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J=54,2 Hz, 1H), 5,70-5,34 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,50 (t, J=9,7 Hz, 2H), 2,75 (d, J=111,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J=33,9 Hz, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,42-0,83 (m, 6H).

II-586	389,1	2,38	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,39 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J=54,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,38 (t, J=9,6 Hz, 2H), 2,60 (d, J=104,0 Hz, 1H), 1,88 (d, J=30,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 2H), 1,24-0,71 (m, 6H).
II-587	451	2,42	
II-588	451	2,32	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,65-4,05 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,16 (dd, J=14,1, 4,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,13-1,88 (m, 1H), 1,61 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,39-1,29 (m, 4H), 1,12 (d, J=7,1 Hz, 3H).
II-589	460	2,09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,74-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,39-4,02 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,59-3,39 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,43-1,97 (m, 2H).
II-590	358,1	1,79	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,60 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).
II-591	466	2,41	
II-592	466	2,41	
II-593	436	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,06 (d, J=3,7 Hz, 6H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).
II-594	436	1,91	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,5 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,06 (d, J=3,7 Hz, 6H), 2,51 (m, 2H) частично скрыт, 1,75 (t, J=9,9 Hz, 1H), 1,72-1,49 (m, 3H), 1,17 (d, J=18,5 Hz, 3H).
II-595	429,2	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,12 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,20 (dt, J=7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,44 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63 (s, 6H).
II-596	460	2,14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69-8,62 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (d, J=19,1 Hz, 1H), 3,62-3,40 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,42-2,00 (m, 2H).
II-597	460	2,13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,76-8,61 (m, 2H), 8,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,48 (td, J=15,6, 14,4, 9,9 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,40-1,96 (m, 2H).
II-598	415,2	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,13 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,23 (dt, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,43 (t, J=53,5 Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,85 (d, J=0,9 Hz, 3H).
II-599	415,2	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,08 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,90 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J=53,6 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J=8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 6H).
II-600	438,2	2,26	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,42 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,92-4,70 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,01 (td, J=13,5, 3,7 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (tt, J=13,6, 4,5 Hz, 1H), 1,88-1,52 (m, 3H), 1,24 (d, J=7,0 Hz, 3H).
II-601	438,2	2,26	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,42 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,56 (dd, J=3,8, 2,3 Hz, 1H), 3,11-2,94 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,91-1,52 (m, 3H), 1,24 (d, J=7,0 Hz, 3H).
II-602	438	2,14	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,58 (dt, J=10,7, 5,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,10-1,57 (m, 4H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-603	438	2,13	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,57 (dt, J=10,7, 5,3 Hz, 1H), 3,04 (s, 4H), 1,99-1,57 (m, 4H), 1,33 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-604	450	2,16	
II-605	450	2,18	
II-606	450	2,16	
II-607	450,1	2,17	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,36-6,94 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,06-2,98 (m, 4H), 2,57 (s, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,33 (q, J=12,6 Hz, 1H), 1,21-1,17 (m, 5H), 0,96 (d, J=6,3 Hz, 3H).
II-608	389	2,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=53,8 Hz,

			1H), 4,57 (s, 2H), 3,03-2,67 (m, 2H), 1,98-1,71 (m, 2H), 1,40 (h, J=8,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,9 Hz, 6H).
II-609	445,2	2,47	
II-610	443,2	2,34	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,12 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,48 (s, 3H).
II-611	457,2	2,48	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,72 (dq, J=1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,22 (dq, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,03 (td, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J=53,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).
II-612	445,2	2,53	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,03 (q, J=1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,60-7,33 (m, 2H), 4,33 (d, J=6,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
II-613	389,1	2,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 8,01 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,82 (s, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,51-1,28 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,7 Hz, 6H).
II-614	389	2,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,41 (m, 2H), 8,02 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,82 (s, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,53-1,30 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,7 Hz, 6H).
II-615	377,2	1,95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,71-8,58 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,82 (dd, J=6,1, 5,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,96-3,73 (m, 3H), 3,63-3,37 (m, 4H), 1,17 (d, J=6,3 Hz, 3H).
II-616	377,2	2,02	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69-8,56 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,71-4,09 (m, 2H), 3,72-3,40 (m, 4H), 2,72 (dt, J=22,7, 12,0 Hz, 2H), 1,21 (d, J=6,2 Hz, 3H).
II-617	496	2,21	
II-618	496	2,21	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,54-8,52 (m, 1H), 8,12-7,98 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,32-7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,30-4,60 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,65-3,3 (замаскированный, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 4H), 1,85-1,65 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,37-1,17 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,97 (m, 3H).
II-619	452,3	2,33	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,65-8,56 (m, 2H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,61-4,18 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,50 (tq, J=8,8, 5,7, 4,6 Hz, 1H), 1,41 (qd, J=12,2, 11,5, 3,6 Hz, 2H), 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-620	452,2	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,83-4,35 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,55-1,29 (m, 4H), 1,21 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-621	417,1	2,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,44 (m, 2H), 7,98 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,04-1,69 (m, 3H), 1,66-1,26 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,80 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-622	417,1	2,87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58-8,47 (m, 2H), 8,01 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,96-1,69 (m, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,45 (d, J=10,2 Hz, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (dd, J=6,7, 3,9 Hz, 6H).
II-623	411	2,48	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,07 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J=35,2 Hz, 2H), 4,07 (dd, J=11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,63 (dd, J=11,0, 9,5 Hz, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,89 (t, J=12,8 Hz, 1H), 2,33-1,95 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-624	411	2,47	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 8,63-8,51 (m, 2H), 8,32 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,99 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,78-4,39 (m, 2H), 3,96 (dd, J=11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=11,0, 9,4 Hz, 1H), 3,21 (p, J= 1,6 Hz, 1H), 3,04 (t, J=13,0 Hz, 1H), 2,90 (t, J=12,9 Hz, 1H), 2,26-1,94 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-625	451	2,5	
II-626	451	2,5	
II-627	464,3	2,44	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,18-6,93 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,23 (tt, J=10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,04 (ddddd, J=21,6, 19,7, 12,5, 8,8, 6,2 Hz, 4H), 2,75 (dd, J=13,2, 10,7 Hz, 1H), 2,36 (t, J=12,3 Hz, 1H), 1,98 (ddq, J=10,0, 3,8, 2,1, 1,6 Hz, 1H), 1,67 (qt, J=10,4, 3,4 Hz, 1H), 1,36 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,33-1,23 (m, 4H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-628	402,3	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,9 Hz, 1H), 5,25-

			4,00 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,48-3,00 (m, 3H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,43 (q, J=13,9, 12,8 Hz, 2H).
II-629	436,3	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 2H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,58-4,26 (m, 1H), 4,04-3,85 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,28-3,11 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 1,88 (ddt, J=10,1, 6,9, 3,6 Hz, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 1H), 0,92 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-630	450,1	2,25	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,39 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=51,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,03 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,98 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,45 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,46 (q, J=12,5 Hz, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,1 Hz, 1H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 3H).
II-631	450,1	2,25	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,39 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=51,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,03 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,98 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,45 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,46 (q, J=12,5 Hz, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,1 Hz, 1H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 3H).
II-632	436,1	2,22	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,85-8,72 (m, 1H), 8,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,54 (dt, J=5,4, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=13,2, 2,5 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J=13,6, 10,3, 3,4 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-633	436,1	2,22	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,85-8,72 (m, 1H), 8,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,54 (dt, J=5,4, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=13,2, 2,5 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J=13,6, 10,3, 3,4 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-634			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=9,4, 4,3 Hz, 1H), 8,07-7,76 (m, 1H), 7,68 (dd, J=9,4, 5,9 Hz, 1H), 7,30 (td, J=53,8, 6,6 Hz, 1H), 3,31-3,23 (m, 3H, частично скрыт), 3,02 (d, J=12,4 Hz, 3H), 2,76-2,56 (m, 2H), 1,95 (dd, J=28,1, 12,7 Hz, 1H), 1,65 (d, J=3,7 Hz, 1H), 1,28-1,13 (m, 2H), 1,12-0,96 (m, 2H), 0,95 (dd, J=6,6, 1,2 Hz, 3H), 0,93-0,80 (m, 2H).
II-635			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,55-8,48 (m, 1H), 8,03 (dd, J=5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=9,4, 1,1 Hz, 1H), 7,33 (td, J=53,8, 4,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H) не наблюдается, 3,26-3,10 (m, 2H), 2,94 (d, J=3,5 Hz, 3H), 2,52 (d, J=1,8 Hz, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,32-1,11 (m, 4H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-636	422	1,9	
II-637	422	1,9	
II-638	422	1,91	
II-639	422	1,91	
II-640	450,1	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,27 (d, J=13,3 Hz, 2H), 3,15 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,51 (d, J=1,9 Hz, 2H), 1,94 (d, J=12,6 Hz, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-641	450,1	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,17 (ddd, J=32,8, 14,5, 7,1 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 1,94 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,27-1,13 (m, 3H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-642	450,1	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,17 (ddd, J=32,9, 14,4, 7,1 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,51 (p, J=1,8 Hz, 2H), 1,94 (d, J=12,7 Hz, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,26-1,13 (m, 3H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-643	450,1	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,15 (q, J=7,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,51 (d, J=1,9 Hz, 2H), 1,94 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,27 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-644			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,53 (d, J=1,9 Hz, 1H), 1,98 (d, J=12,7 Hz, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,26-1,14 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 1H), 0,99 (dq, J=7,9, 3,6 Hz, 1H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,87 (dtd, J=17,4, 10,2, 8,7, 5,6 Hz, 2H).
II-645			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,50-2,42 (m, 3H), 1,92 (d, J=12,6 Hz, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 3H), 1,10-0,99 (m, 1H), 1,02-0,79 (m, 5H).
II-646			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=7,0, 5,2 Hz, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,73-2,62 (m, 2H), 1,92 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,29-1,10 (m, 2H), 1,10-0,97 (m, 2H), 0,94 (dd, J=

			8,2, 5,7 Hz, 5H).
II-647			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,64 (p, J=1,9 Hz, 2H), 1,97 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,73-1,56 (m, 1H), 1,30-1,13 (m, 2H), 1,08 (dd, J=10,6, 5,1 Hz, 1H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,87 (dddd, J=21,0, 14,9, 9,3, 4,8 Hz, 2H).
II-648			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,05 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,98 (d, J=13,0 Hz, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,5 Hz, 3H).
II-649	462,2	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,9 Hz, 1H), 3,25-3,08 (m, 4H), 2,98 (ddt, J=41,4, 13,1, 7,0 Hz, 4H), 2,19-2,00 (m, 4H), 1,97 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,20 (dt, J=23,8, 12,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-650	450,1	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,23 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,13-3,01 (m, 6H), 2,68 (m, 2H), 1,98 (d, J=12,7 Hz, 2H), 1,46 (d, J=3,5 Hz, 1H), 1,31 (dtd, J=37,8, 13,6, 6,7 Hz, 2H), 1,15 (q, J=11,9 Hz, 1H), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H).
II-651	450,2	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,06 (d, J=6,7 Hz, 6H), 2,53 (m, 2H), 1,99 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,47 (t, J=3,9 Hz, 1H), 1,45-1,21 (m, 2H), 1,16 (dd, J=13,3, 10,4 Hz, 1H), 0,95 (t, J=7,5 Hz, 3H).
II-652	426,4	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,70 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,8 Hz, 2H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74-7,08 (m, 4H), 4,86 (d, J=187,6 Hz, 1H), 4,30-3,61 (m, 2H), 2,77 (d, J=101,3 Hz, 2H), 1,17 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H).
II-653	426,4	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,95-12,36 (m, 1H), 8,61 (d, J=5,6 Hz, 2H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77-7,10 (m, 4H), 4,87 (d, J=185,9 Hz, 1H), 4,26-3,60 (m, 2H), 2,96-2,57 (m, 2H), 1,17 (d, J=5,8 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,2 Hz, 3H).
II-654	490,1	2,35	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J=53,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,51 (dtt, J=12,0, 8,2, 4,5 Hz, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,71 (q, J=12,4 Hz, 1H).
II-655	368,2	0,75*	----------
II-656	368,2	0,75*	----------
II-657	377,3		----------
II-658	317,3		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61-8,51 (m, 3H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,37 (t, J=53,8 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,09-2,85 (m, 3H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,99 (dq, J=12,6, 7,3 Hz, 1H)
II-659	331,0	0,64*	1H NMR (400 MHz,) δ 9,18 (dd, J=3,6, 1,3 Hz, 1H), 8,80 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,69 (dd, J=4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,38-6,92 (m, 1H), 3,65 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,41-1,69 (m, 4H)
II-660	372,1	0,62*	----------
II-661	346,1	0,63*	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=53,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J=51,8 Hz, 2H), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,79 (dt, J=12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,60-1,24 (m, 2H).
II-662	388,3	0,60*	----------
II-663	360,1	0,62*	----------
II-664	374,1	0,58*	----------
II-665	358,1	0,59*	----------
II-666	374,1	0,66*	----------
II-667	374,1	0,59*	----------
II-668	372,1	0,63*	----------
II-669	374,3	0,61*	----------
II-670	372,1	0,65*	----------
II-671	360,2	0,66*	----------
II-672	362,1	0,58*	----------
II-673	386,1	0,64*	----------
II-674	372,1	0,67*	----------
II-675	386,1	0,71*	----------
II-676	380,2	1,63	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,75 (d, J=21,2 Hz, 2H), 8,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (dd, J=10,9, 3,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,72 (dd, J=12,4, 8,0 Hz, 2H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,60 (dd, J=8,2, 3,9 Hz, 4H).

II-677	358,1	0,62*	----------
II-678	360,3	0,65*	----------
II-679	372,1	0,66*	----------
II-680	374,2	0,63*	----------
II-681	346,3	0,56*	----------
II-682	382,0	0,65*	----------
II-683	402,1	0,62*	----------
II-684	411,3	0,74*	----------
II-685	391,3	0,58*	----------
II-686	390,1	0,59*	----------
II-687	453,3	0,65*	----------
II-688	362,3	0,52*	----------
II-689	403,3	0,70*	----------
II-690	435,1	0,64*	----------
II-691	433,3	2,31	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,35 (s, 1H), 8,24-8,13 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=6,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J=54,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,42 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,35 (ddd, J=10,9, 6,5, 4,6 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,00-2,99 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,61 (ddd, J=12,6, 9,8, 6,8 Hz, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-692	413,2	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,65-8,53 (m, 2H), 7,92 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,19 (ddd, J=13,8, 11,3, 3,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J=9,0 Hz, 7H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,70 (dd, J=7,1, 3,5 Hz, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 1H).
II-693	401,3	1,88	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,83-8,53 (m, 3H), 8,03-7,82 (m, 2H), 7,73-7,49 (m, 2H), 5,26-4,55 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,03-2,75 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,17 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,93 (m, 4H).
II-694	490,1	2,34	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J=53,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 6H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,63 (dtd, J=12,1, 8,2, 4,0 Hz, 1H), 2,27 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,67 (td, J=12,6, 11,1 Hz, 1H).
II-695	490,1	2,34	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J=53,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,19 (dd, J=7,1, 0,8 Hz, 6H), 2,91 (q, J=13,1 Hz, 2H), 2,63 (dtd, J=11,9, 8,1, 3,8 Hz, 1H), 2,27 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,67 (td, J=12,6, 11,1 Hz, 1H).
II-696	436,1	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J=53,7 Hz, 1H), 3,31 (m, 4H) частично скрыт, 3,07 (s, 6H), 1,86-1,51 (m, 4H), 1,20 (s, 3H).
II-697	436,1	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=53,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,11 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 8H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 1H), 1,49 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H).
II-698	444,4	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,63 (d, J=10,3 Hz, 2H), 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=26,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 1H), 2,89 (d, J=19,9 Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 1,16 (d, J=5,9 Hz, 3H), 0,99 (s, 3H).
II-699	375,3	1,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,50 (dt, J=13,2, 3,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,52 (dtd, J=12,3, 7,2, 5,3, 3,1 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,29 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 2H), 2,03 (dtd, J=10,8, 5,2, 2,9 Hz, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,68 (dddd, J=15,9, 11,1, 8,1, 2,9 Hz, 1H), 1,55 (tdd, J=12,4, 9,4, 3,2 Hz, 1H).
II-700	472,1	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,80-6,45 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,24-3,19 (m, 6H), 2,04-1,86 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 1H).
II-701	472	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,01 (t, J=53,8 Hz, 1H), 6,68-6,34 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 6H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,61 (d, J=13,9 Hz, 2H), 1,22-1,17 (m, 1H).
II-702	411,4	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,61-8,55 (m, 2H), 7,91 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,10 (q, J=5,2 Hz, 1H), 3,24 (ddt, J=15,3, 9,3, 6,0 Hz, 1H), 3,18 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,06 (d, J=1,0 Hz, 3H), 3,02 (m, J=1,0 Hz, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-703	411,4	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 8,61-8,55 (m, 2H), 7,91 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,10 (q, J=5,2 Hz, 1H), 3,24 (ddt, J=15,3, 9,3, 6,0 Hz, 1H), 3,18 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,06 (d, J=1,0 Hz, 3H), 3,02 (m, J=1,0

			Hz, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-704	444,4	2,17	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,05-2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 1,19 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-705	444,4	2,16	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,71 (d, J=19,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,57 (d, J=14,1 Hz, 1H), 1,18 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,07-0,89 (m, 3H).
II-706	430,4	1,97	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65-8,59 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,64 (p, J=1,9 Hz, 1H), 2,37 (p, J=1,9 Hz, 1H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-707	430,4	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,68 (s, 1H), 8,76-8,50 (m, 4H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,37 (p, J=1,9 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,04 (d, J=6,1 Hz, 1H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H).
II-708	416,1	2,36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J=11,3 Hz, 2H), 3,51 (t, J=10,9 Hz, 2H), 2,16-1,88 (m, 4H).
II-709	398,1	2,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,82-8,71 (m, 2H), 8,66-8,53 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J=53,5 Hz, 1H), 4,56 (ddd, J=15,7, 9,2, 7,1 Hz, 1H), 4,01 (dt, J=11,5, 3,4 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J= 11,6, 7,7, 5,3 Hz, 2H), 2,05 (h, J=4,4 Hz, 4H).
II-710	421,4	1,97	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J=54,2 Hz, 1H), 4,67-4,49 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,65 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,60 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3H).
II-711	421,4	2,01	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J=54,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J=21,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,04 (td, J=12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,78-2,57 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,77 (dtd, J=11,2, 7,0, 3,3 Hz, 1H), 1,65 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,61 (d, J=12,9 Hz, 3H), 1,53-1,36 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-712	439,1	2,05	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,68 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,56 (t, J=2,1 Hz, 1H), 8,45 (ddd, J=9,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,78 (dd, J=9,5, 0,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,73-3,56 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,16 (dddd, J=13,3, 9,9, 8,5, 4,5 Hz, 1H), 1,85 (tt, J=12,5, 4,9 Hz, 1H), 1,68-1,62 (m, 3H), 1,60 (dd, J=12,8, 0,7 Hz, 3H), 1,08 (d, J=6,9 Hz, 3H).
II-713	439,1	2,09	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,60-8,52 (m, 1H), 8,49-8,40 (m, 1H), 8,33 (dd, J=9,7, 3,8 Hz, 1H), 8,05-7,91 (m, 1H), 7,67 (dd, J=9,5, 2,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 2,88 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,63 (t, J=12,7 Hz, 1H), 2,00 (ddt, J=26,1, 10,7, 4,0 Hz, 2H), 1,67 (ddt, J=18,5, 11,4, 5,7 Hz, 1H), 1,53 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,49 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,44-1,26 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-714	397,3	2,14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,62-7,22 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,54 (d, J=73,6 Hz, 2H), 3,08 (dt, J=22,6, 12,4 Hz, 2H), 2,90-2,63 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,79 (ddd, J=24,0, 12,8, 8,8 Hz, 2H), 1,69-1,47 (m, 1H).
II-715	415,3	2,29	
II-716	433,3	2,31	1H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,32 (s, 1H), 8,17 (dd, J=9,4, 7,8 Hz, 2H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=6,2, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,99 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,01 (dt, J=13,0, 4,1 Hz, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H), 0,99 (d, J= 6,5 Hz, 3H).
II-717	420,2	2,32	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,97-3,65 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,76 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,72 (h, J=11,5, 10,5 Hz, 2H), 1,36-1,16 (m, 4H), 1,11 (d, J=5,5 Hz, 3H).
II-718	420,2	2,32	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,94-3,61 (m, 1H), 2,62 (dd, J=16,7, 9,4 Hz, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60 (t, J=9,4 Hz, 2H), 1,24-1,14 (m, 1H), 1,14-1,05 (m, 3H), 0,99 (d, J=5,4 Hz, 3H).
II-719	420,1	2,26	1H NMR (400 MHz,) δ 5,10 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,30 (dd, J=13,8, 3,2 Hz, 1H), 2,87 (dt, J=13,1, 4,6 Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 1H), 1,15 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 3H).
II-720	420,2	2,33	
II-721	421,2	1,79	1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,28 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,88 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,97 (t, J=14,8 Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,61 (q, J=12,8 Hz, 1H), 1,48 (dd, J=12,5, 7,0 Hz, 1H), 1,37 (dd, J=6,6, 3,7 Hz, 2H), 1,33 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,28-1,14 (m,

			1H), 1,03 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,77 (d, J=7,6 Hz, 1H).
II-722	453,3	2,54	
II-723	453,3	2,54	
II-724	435,1	2,12	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=6,0, 2,6 Hz, 1H), 3,96 (dddd, J=23,7, 14,7, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 3,05 (d, J=0,9 Hz, 3H), 3,03 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,65 (dd, J=12,9, 10,7 Hz, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3H).
II-725	435,2	2,12	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=53,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=6,0, 2,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, J=20,9, 13,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,37 (p, J=1,9 Hz, 1H), 1,93 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,14 (q, J=11,8 Hz, 1H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-726	429,4	1,64	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,63-8,54 (m, 2H), 8,41 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,79 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,21 (tt, J=11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,07-3,01 (m, 6H), 3,07-2,91 (m, 1H), 1,94 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,16 (q, J=12,0 Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,6 Hz, 3H).
II-727	393,3	1,6	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=3,1 Hz, 2H), 8,42 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,49 (dt, J=13,5, 3,0 Hz, 1H), 3,52 (q, J=8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,03 (td, J=12,8, 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,88 (t, J=12,0 Hz, 1H), 2,76 (td, J=12,9, 12,3, 3,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 2H), 2,05 (dq, J=13,2, 4,1 Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,68 (ddd, J=16,0, 7,6, 3,4 Hz, 1H), 1,61-1,44 (m, 1H).
II-728	419,4	1,6	
II-729	455,1	2,6	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J=53,8 Hz, 1H), 7,06 (t, J=6,2 Hz, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 6H), 2,67 (dd, J=12,9, 10,3 Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 1H).
II-730	471,2	2,72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29-7,01 (m, 3H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 6H), 2,71-2,62 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H).
II-764	458,90	1,477	1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) d 8,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,53 (dddd, J=56,7, 9,4, 6,1, 3,4 Hz, 1H), 4,64-4,27 (m, 4H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 6H), 2,76 (t, J=11,7 Hz, 2H), 2,44 (t, J=12,3 Hz, 2H), 2,08 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,31 (q, J=12,0 Hz, 1H), 1,03 (d, J=6,6 Hz, 3H). Spectra

Таблица 6: Данные анализа соединений формулы III

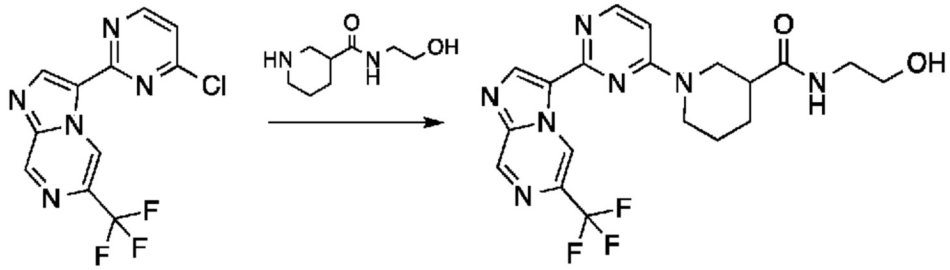
[001474] Чистоту и время удерживания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, определяли с помощью HPLC.

Методика HPLC: аналитическую UPLC-MS с обращенной фазой проводили с помощью системы Waters Acquity UPLC-MS, снабженной Waters BEH 1,7 мм C-18 колонкой с обращенной фазой (2,1 мм×50 мм, 1,7 мкм). Подвижными фазами были ацетонитрил и вода/ацетонитрил (95:5 с добавлением 10 мМ формиата аммония, pH9). Продолжительность исследования 5 мин.

III-	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
III-1	374,1	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,35-7,07 (m, 1H), 3,90-3,61 (m, 8H), 2,08 (s, 3H).
III-2	438,2	2,28	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,56 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,35-7,00 (m, 2H), 4,67-4,25 (m, 2H), 3,21 (t, J=12,3 Hz, 1H), 3,06-2,81 (m, 6H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,75 (dh, J=10,1, 5,8, 5,3 Hz, 1H), 1,61-1,44 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 1H).
III-3	378,1	1,91	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,62 (d, J=7,1 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H).
III-4	440,2	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,79 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J=54,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,07 (ddd, J=11,6, 3,5, 1,5 Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).
III-5	458,1	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (d, J=5,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J=52,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,61-4,37 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H).

III-6	439,1	2,29	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,26-7,01 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 4,02 (ddd, J=11,5, 3,5, 1,6 Hz, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,14 (td, J=6,1, 2,2 Hz, 2H), 3,02-2,88 (m, 4H), 2,72-2,59 (m, 1H).
III-7	487,2	2,86	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (dd, J=5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J=54,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,75 (td, J=12,8, 5,4 Hz, 2H), 2,26-2,04 (m, 3H), 1,19-0,92 (m, 3H).
III-8	373,1	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,1 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,19 (dd, J=5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J=54,2 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 6H), 2,07 (s, 3H).
III-9	391,1	2,45	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,55 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 6H), 2,07 (s, 3H).
III-10	458	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (d, J=5,9 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71-8,62 (m, 1H), 7,77 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J=52,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,59 (dtt, J=15,2, 5,9, 2,7 Hz, 2H), 3,22-3,08 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H).
III-11	506,3	2,73	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,65 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J=52,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=14,0, 3,8 Hz, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,45-2,17 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 3H).
III-12	488,3	2,62	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=7,5, 5,4 Hz, 1H), 7,16 (t, J=54,0 Hz, 1H), 5,03-4,69 (m, 1H), 4,69-4,38 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 7H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,06 (d, J=6,7 Hz, 3H).
III-13	502,4	2,78	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 0H), 3,63 (dd, J=10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,48 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,20-3,06 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,64 (p, J=1,8 Hz, 1H), 2,37 (p, J=1,8 Hz, 1H), 1,27 (t, J=6,9 Hz, 4H), 1,19 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 3H).
III-14	436,4	1,68	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,40 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J=54,3 Hz, 1H), 3,56 (tt, J=10,1, 4,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,15 (dd, J=12,9, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (d, J=7,9 Hz, 1H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,10 (d, J=6,6 Hz, 3H).

Пример 75: N-(2-Гидроксиэтил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид, IV-479

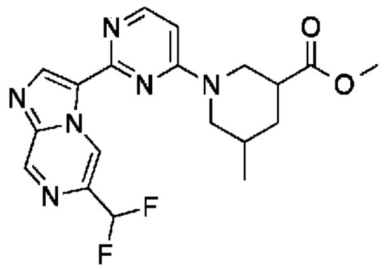


[001475] 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (20 мг, 0,07 ммоля), N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-3-карбоксамид (11,5 мг, 0,07 ммоля) и DIPEA (58 мкл, 0,33 ммоля) смешивали в NMP (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, затем разбавляли в DMSO и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали N-(2-гидроксиэтил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид (28 мг, 95%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34-10,14 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,94 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,40 (p, J=5,9 Hz, 2H), 3,23-2,97 (m, 4H), 2,45-2,31 (m, 1H), 1,90 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,76 (dtd, J=24,0, 12,2, 10,9, 3,9 Hz, 2H), 1,48 (d, J=12,9 Hz, 1H); ES+ [M+H]= 436,4.

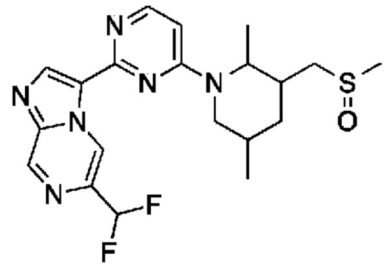
[001476] Следующие промежуточные продукты получали по методологии,

аналогичной описанной в примере 75:

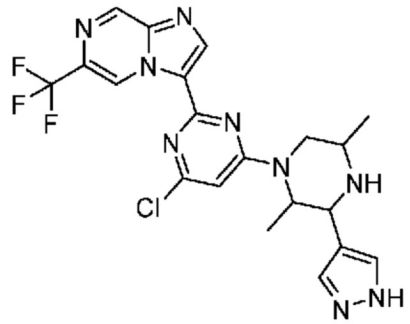
Метил-1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилат;



6-(Дифторметил)-3-(4-(2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;

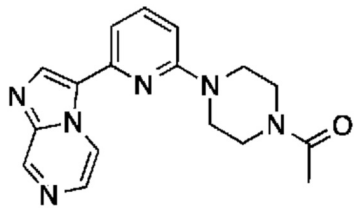


3-(4-Хлор-6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин;

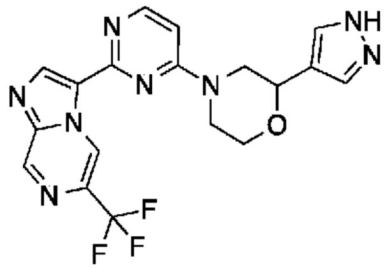


[001477] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 75:

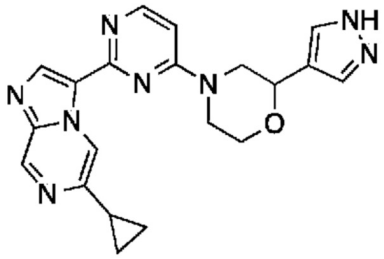
1-(4-(6-(Имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-2;



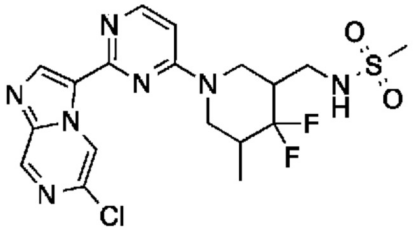
2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-3;



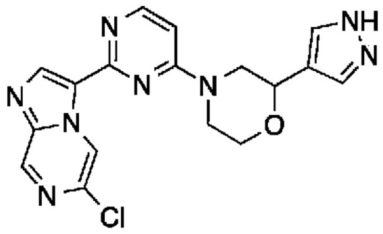
4-(2-(6-Циклопропилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-4;



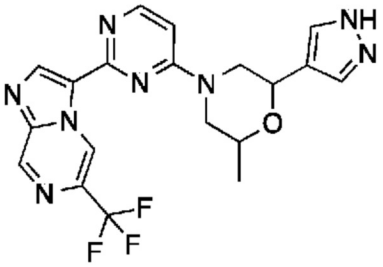
N-((1-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-5;



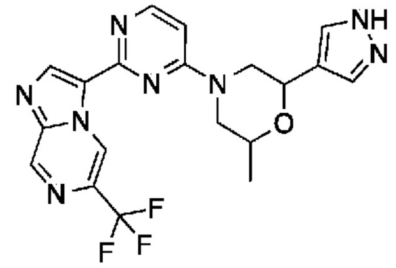
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил) морфолин IV-6;



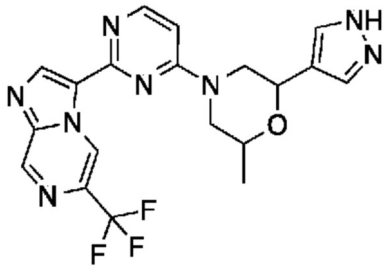
2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-10;



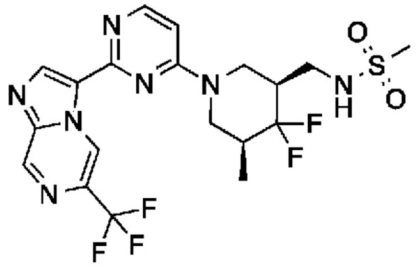
Транс-2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-11;



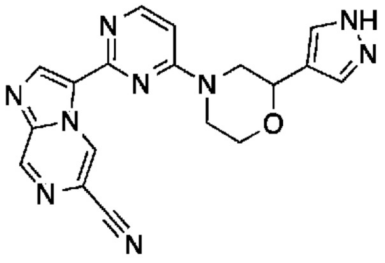
Цис-2-Метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-12;



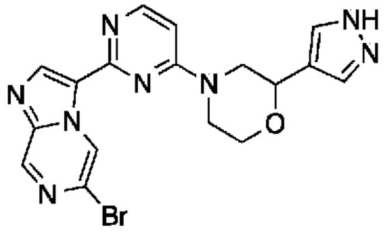
N-(((3S,5S)-4,4-Дифтор-5-метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-17;



3-(4-(2-(1Н-Пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил IV-18;

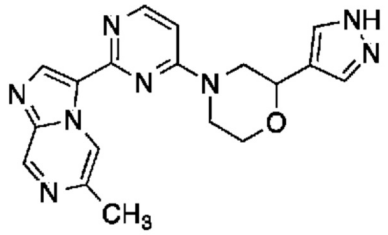


4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил) морфолин IV-19;

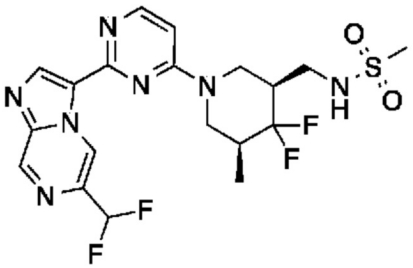


4-(2-(6-Метилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)

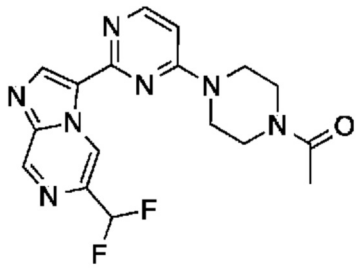
морфолин IV-20;



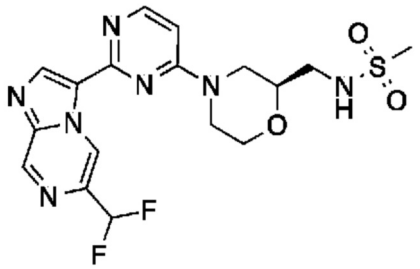
N-(((3S,5S)-1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-21;



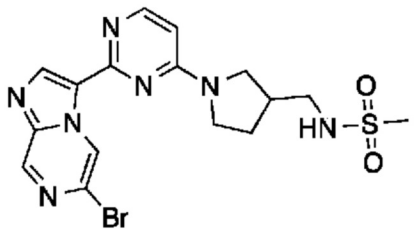
1-(4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-22;



(S)-N-((4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид IV-23;

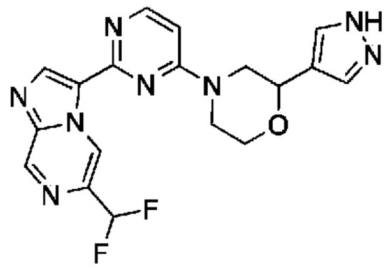


N-((1-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-27;

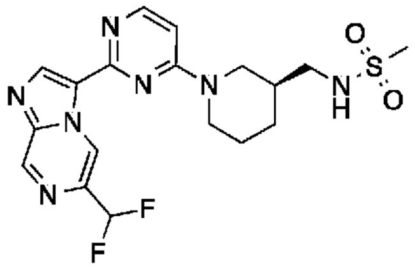


4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1H-пиразол-

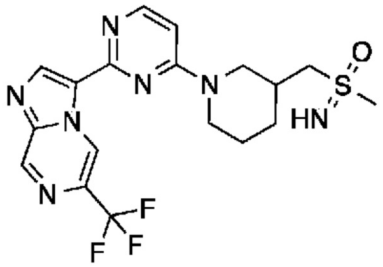
4-ил)морфолин IV-28;



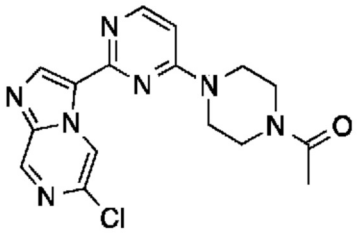
(S)-N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-29;



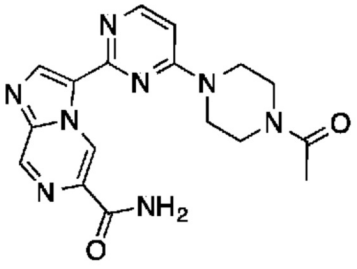
Имино(метил)((1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-λ6-сульфанон IV-34;



1-(4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-35;

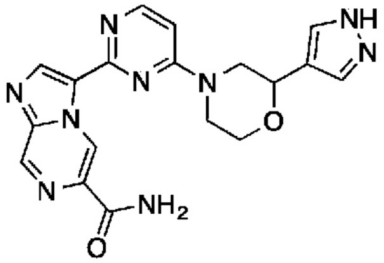


3-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-36;

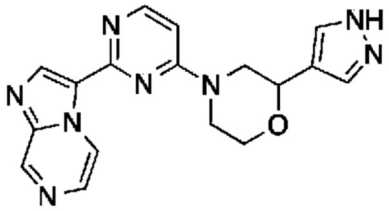


3-(4-(2-(1H-Пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-

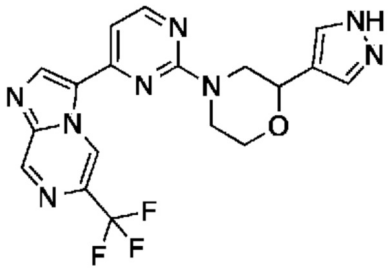
карбоксамид IV-38;



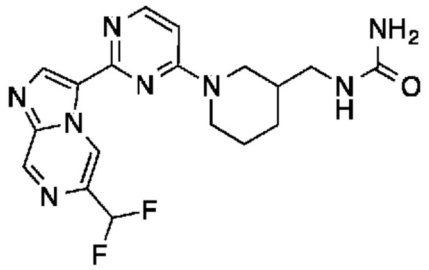
4-(2-(Имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-39;



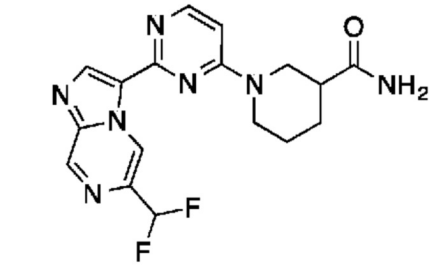
2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-2-ил)морфолин IV-40;



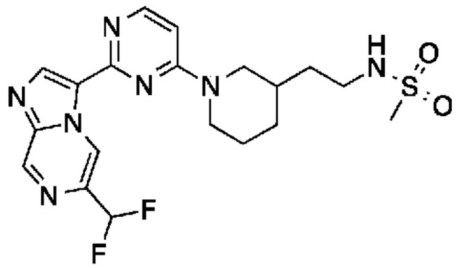
1-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)мочевина IV-41;



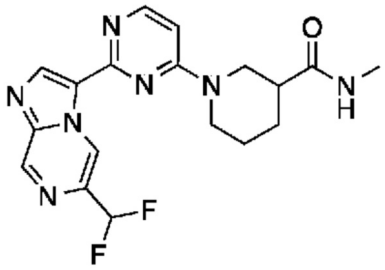
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид IV-42;



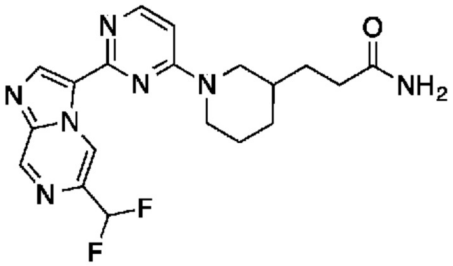
N-(2-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этил)метансульфонамид IV-43;



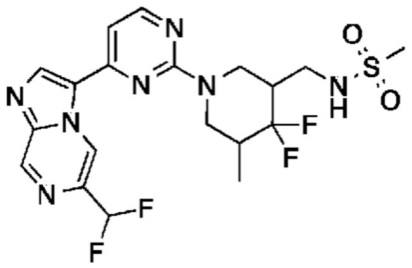
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид IV-44;



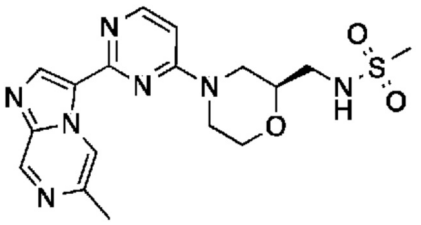
3-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропанамид IV-45;



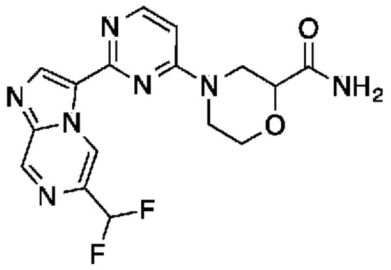
N-((1-(4-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-46;



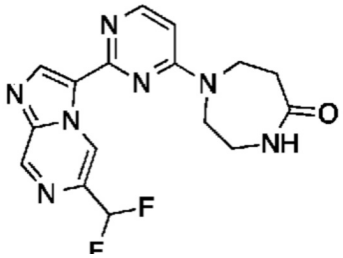
(S)-N-((4-(2-(6-Метилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид IV-47;



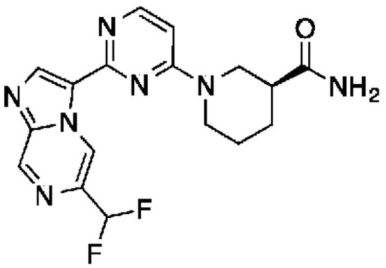
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-карбоксамид IV-48;



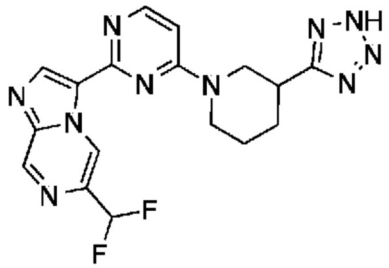
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-5-он IV-49;



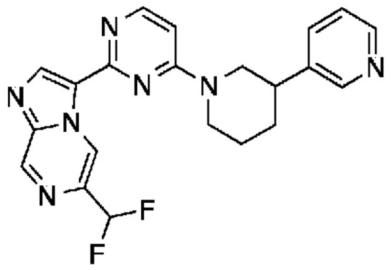
(S)-1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид IV-50;



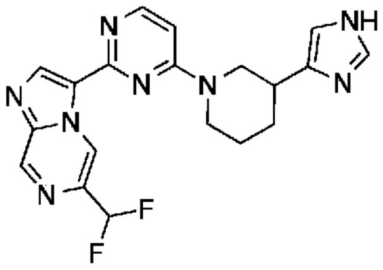
3-(4-(3-(2H-Тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-51;



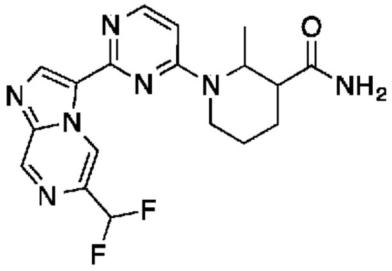
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-52;



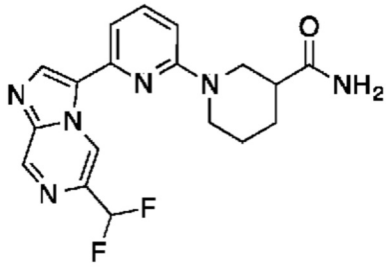
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-53;



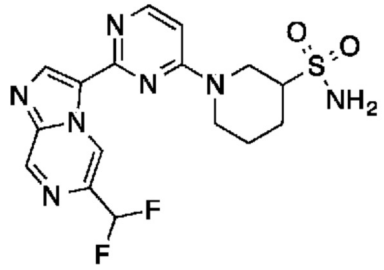
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-карбоксамид IV-54;



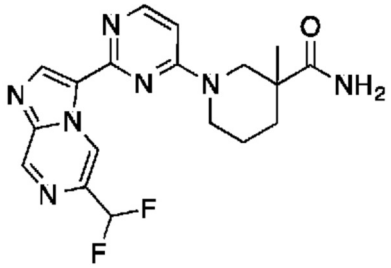
1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид IV-55;



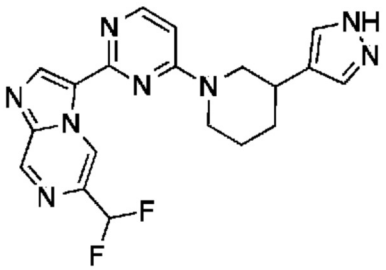
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-сульфонамид IV-56;



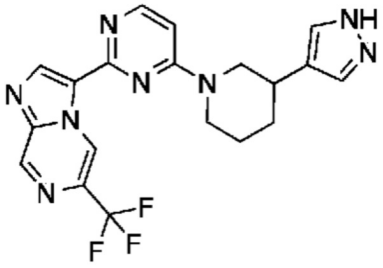
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-карбоксамид IV-57;



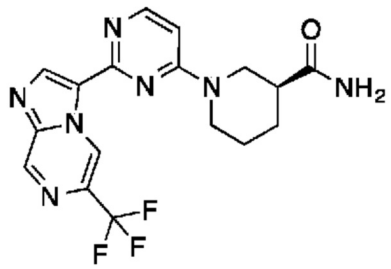
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-58;



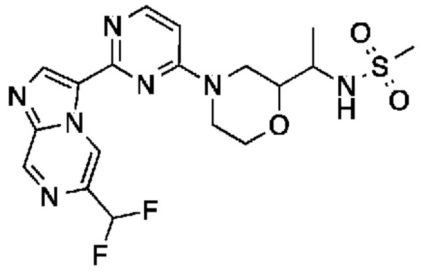
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-59;



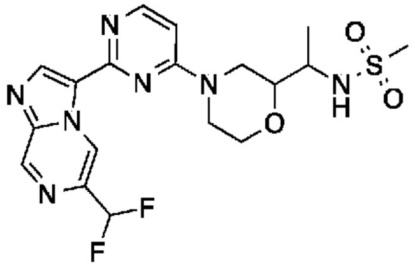
(S)-1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид IV-60;



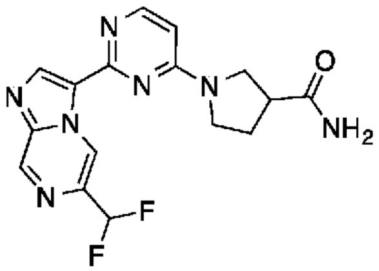
N-(1-(4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид IV-61;



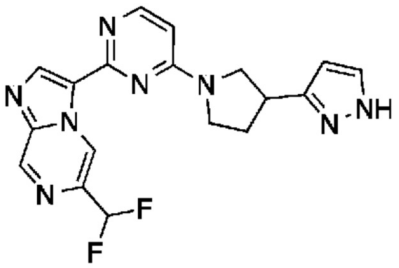
N-(1-(4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид IV-62;



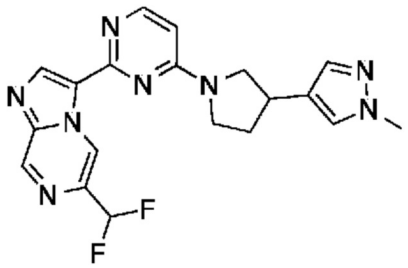
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксамид IV-63;



3-(4-(3-(1H-Пиразол-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-64;

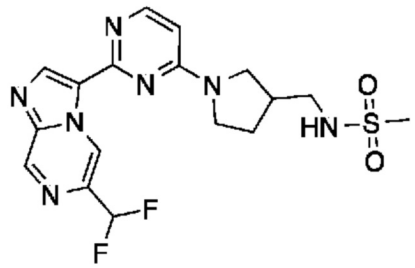


6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-65;

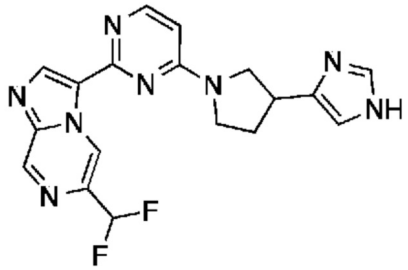


N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-

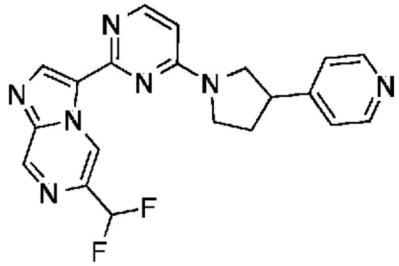
3-ил)метил)метансульфонамид IV-66;



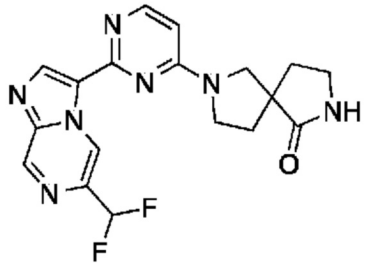
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-67;



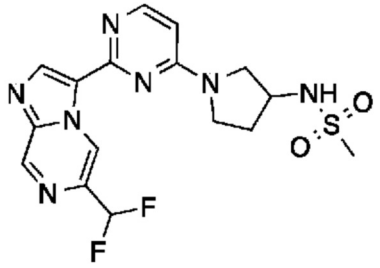
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-68;



7-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-1-он IV-69;

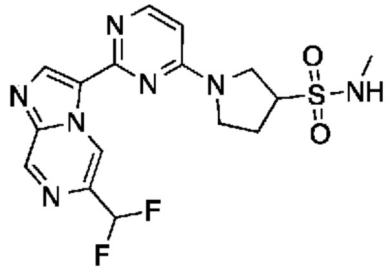


N-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид IV-70;

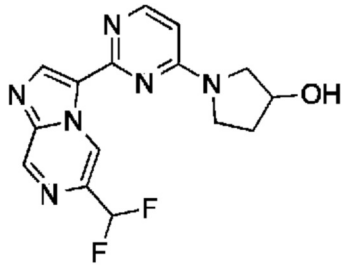


1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-

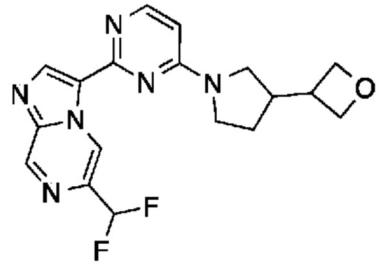
метилпирролидин-3-сульфонамид IV-71;



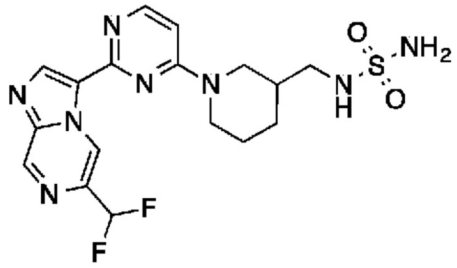
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ол IV-72;



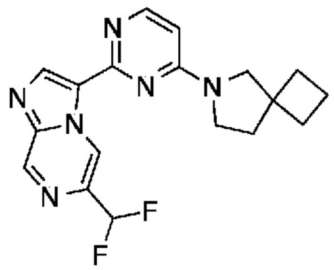
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(оксетан-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-73;



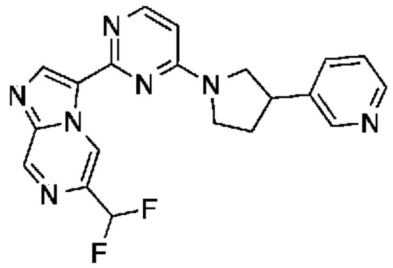
6-(Дифторметил)-3-[4-[3-[(сульфамоиламино)метил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил] имидазо[1,2-a]пиразин IV-74;



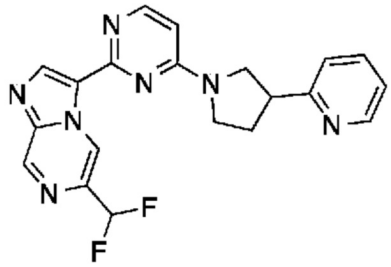
3-[4-(6-Азаспиро[3,4]октан-6-ил)пиримидин-2-ил]-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-75;



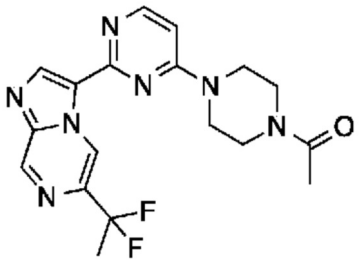
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-76;



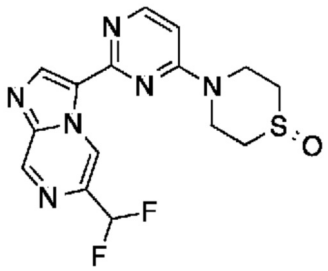
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-77;



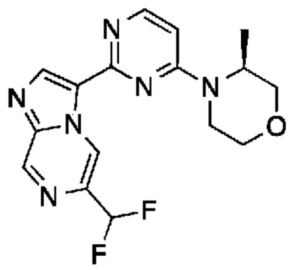
1-(4-(2-(6-(1,1-Дифторэтил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-78;



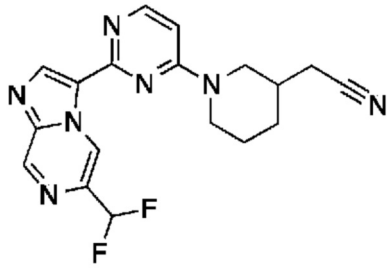
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)тиоморфолин-1-оксид IV-80;



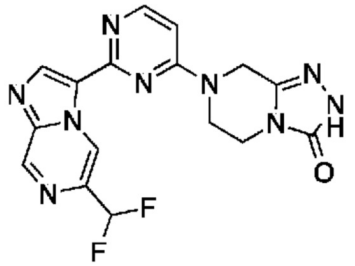
(S)-4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метилморфолин IV-81;



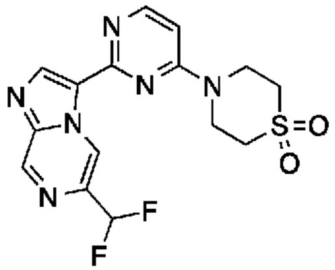
2-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетонитрил IV-82;



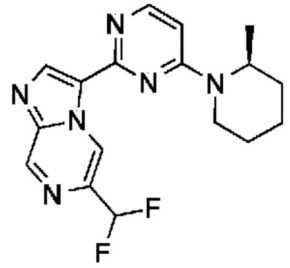
7-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3(2H)-он IV-83;



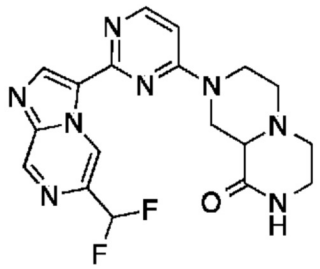
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)тиоморфолин 1,1-диоксид IV-84;



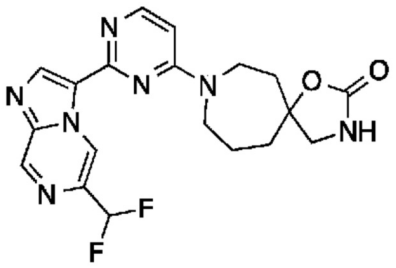
(S)-6-(Дифторметил)-3-(4-(2-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-85;



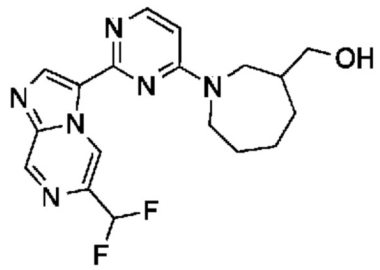
8-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-1(6H)-он IV-86;



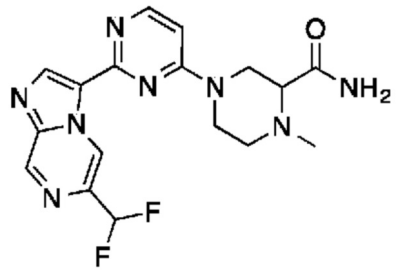
8-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-окса-3,8-диазаспиро[4.6]ундекан-2-он IV-87;



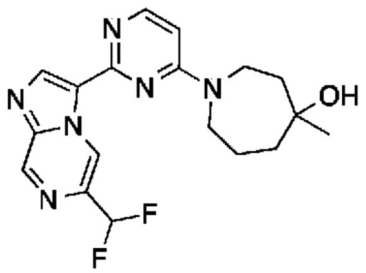
(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)азепан-3-ил) метанол IV-88;



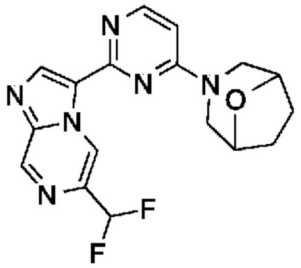
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метилпиперазин-2-карбоксамид IV-89;



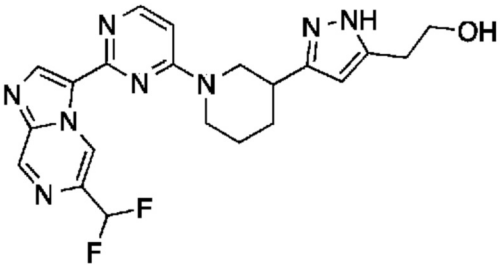
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-methylazepan-4-ол IV-90;



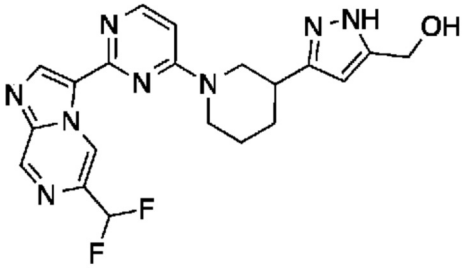
3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан IV-91;



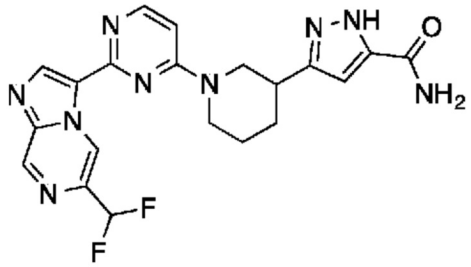
2-(3-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)этан-1-ол IV-92;



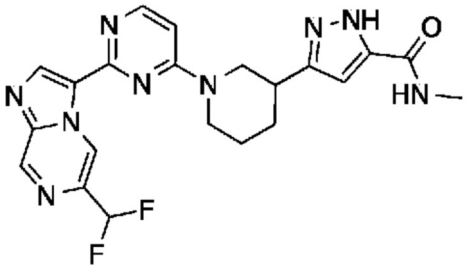
(3-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)метанол IV-93;



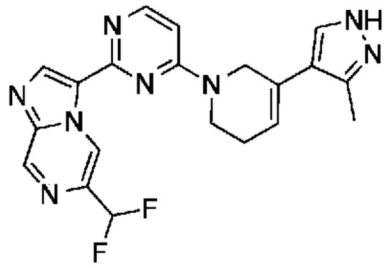
3-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид IV-94;



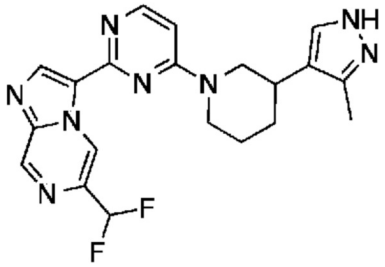
3-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид IV-95;



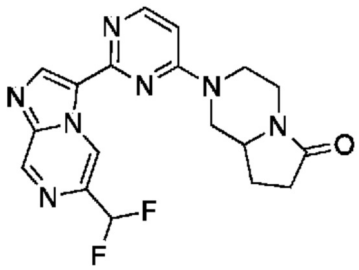
6-(Дифторметил)-3-(4-(5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-96;



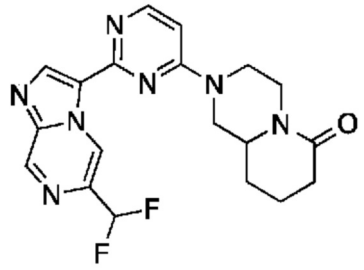
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-97;



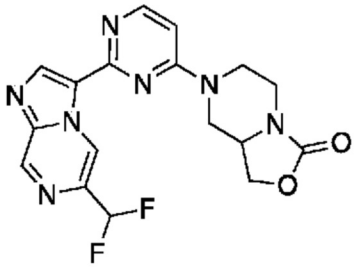
2-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)-он IV-98;



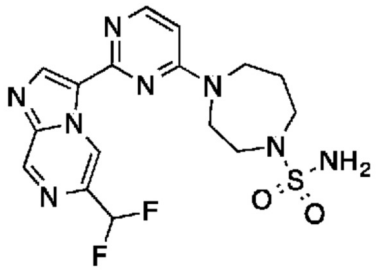
2-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиразин-6-он IV-99;



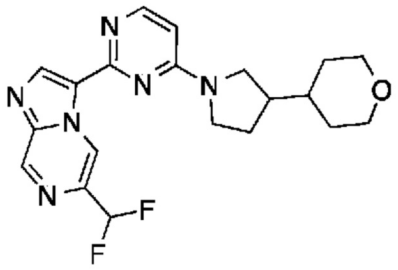
7-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-он IV-100;



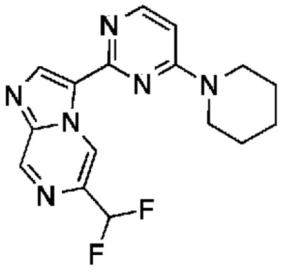
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-сульфонамид IV-101;



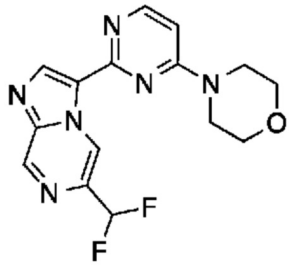
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-102;



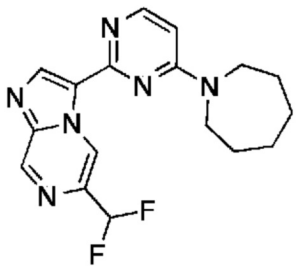
6-(Дифторметил)-3-(4-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-103;



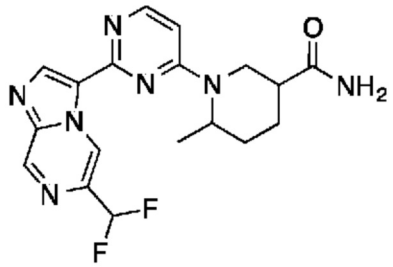
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-104;



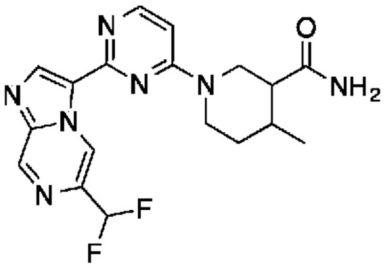
3-(4-(Азепан-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-105;



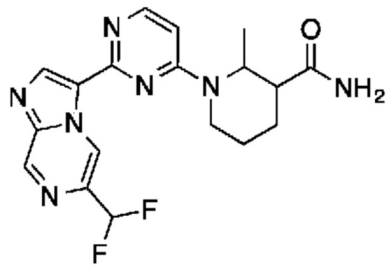
Цис-1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксамид IV-106;



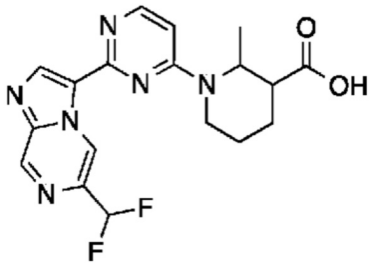
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-3-карбоксамид IV-108;



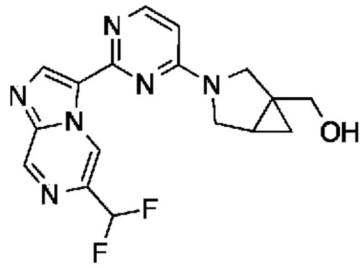
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-карбоксамид IV-109;



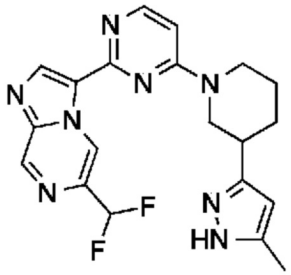
Цис-1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-карбоновая кислота IV-110;



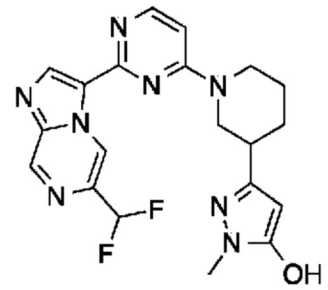
(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)метанол IV-111;



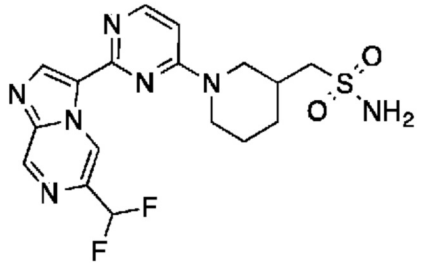
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-112;



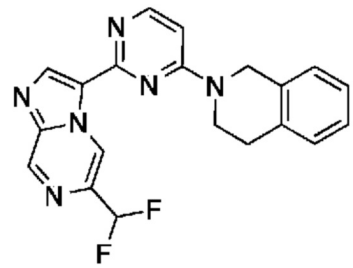
3-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ол IV-113;



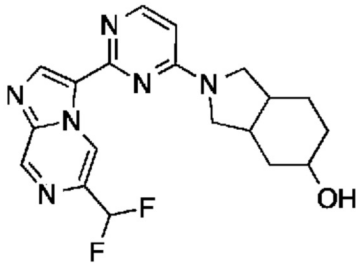
(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид IV-114;



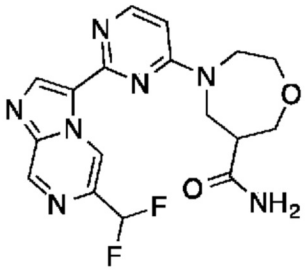
2-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин IV-115;



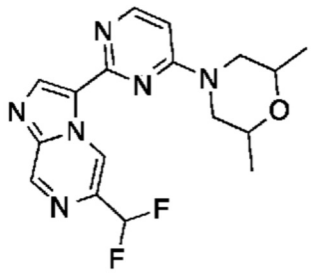
2-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-1H-изоиндол-5-ол IV-116;



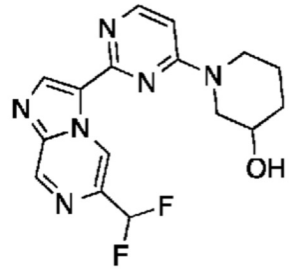
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-карбоксамид IV-117;



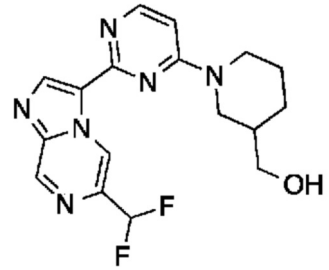
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,6-диметилморфолин IV-119;



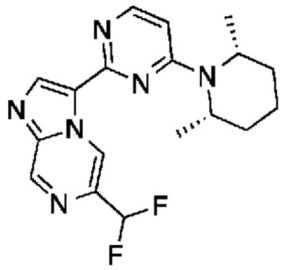
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол IV-120;



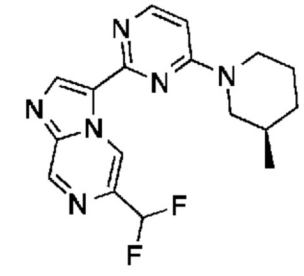
(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил) метанол IV-121;



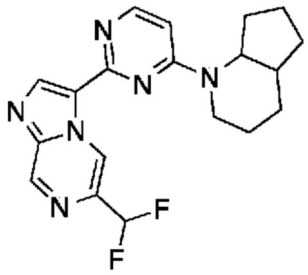
6-(Дифторметил)-3-(4-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-122;



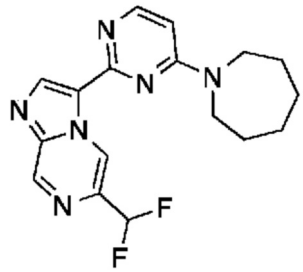
(R)-6-(Дифторметил)-3-(4-(3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-129;



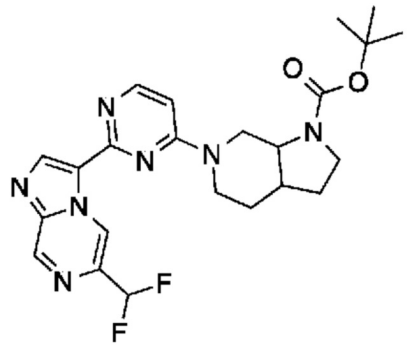
6-(Дифторметил)-3-(4-(октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-130;



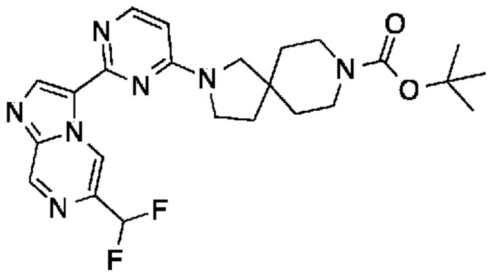
3-(4-(Азепан-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-131;



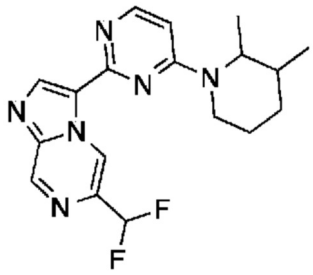
трет-Бутил-6-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилат IV-132;



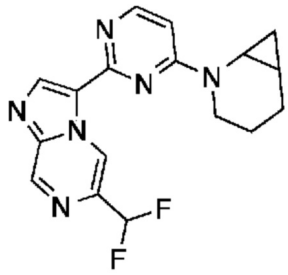
трет-Бутил-2-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат IV-133;



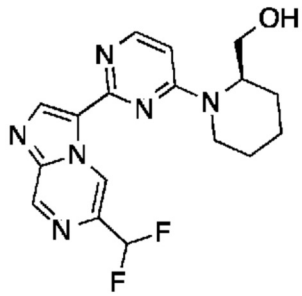
6-(Дифторметил)-3-(4-(2,3-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-134;



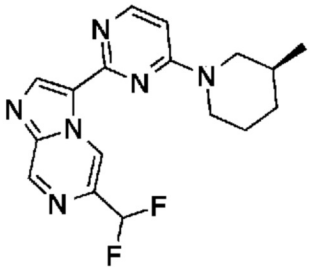
3-(4-(2-Азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин IV-135;



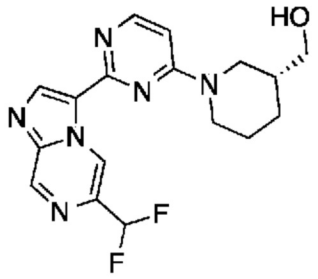
(R)-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)метанол IV-136;



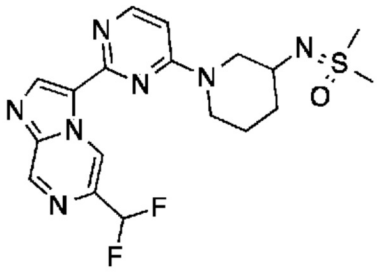
(S)-6-(Дифторметил)-3-(4-(3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин IV-137;



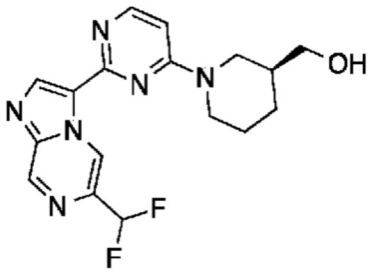
(R)-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол IV-138;



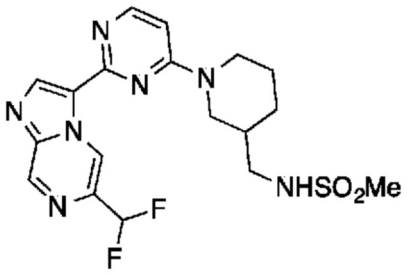
((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон IV-141;



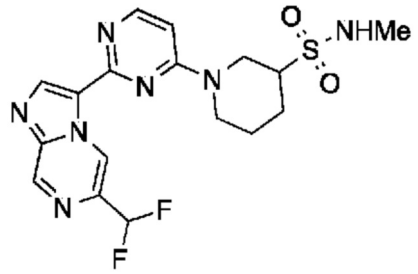
(S)-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол IV-142;



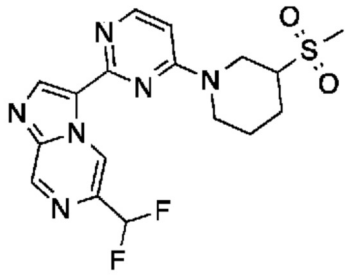
N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-152;



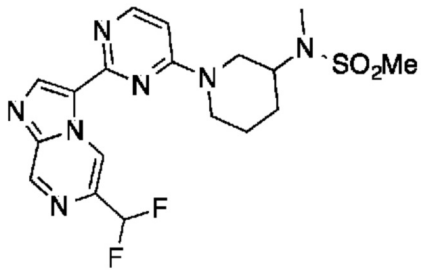
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N-метилпиперидин-3-сульфонамид IV-164;



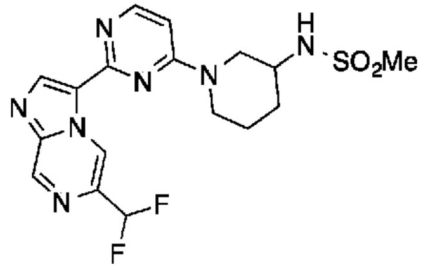
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-165;



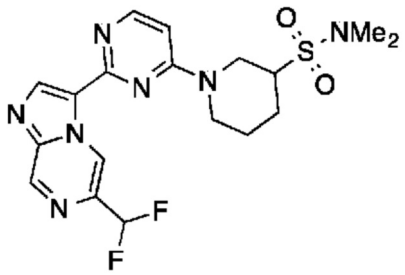
N-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид IV-168;



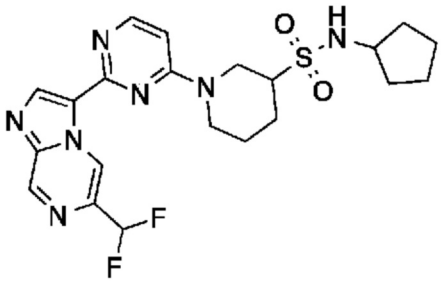
N-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид IV-169;



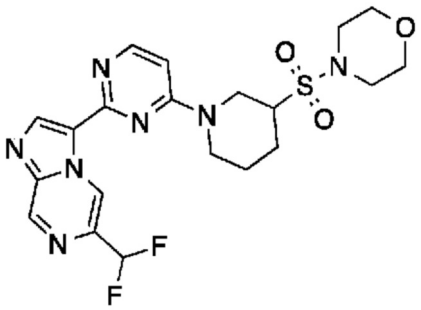
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N, N-диметилпиперидин-3-сульфонамид IV-170;



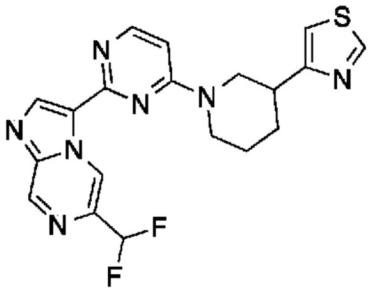
N-Циклопентил-1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-сульфонамид IV-171;



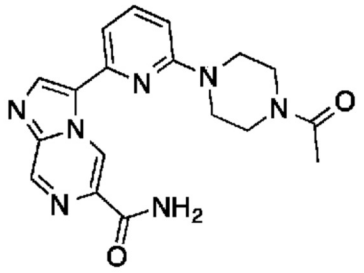
4-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)сульфонил)морфолин IV-172;



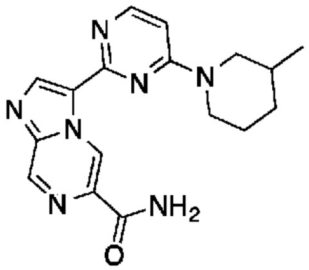
4-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)тиазол IV-174;



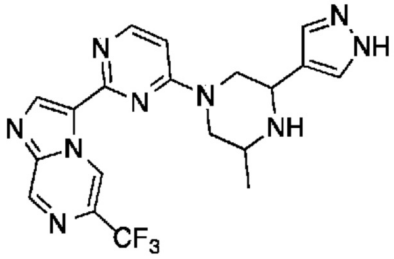
3-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-184;



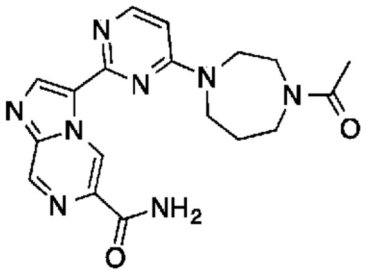
3-(4-(3-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-187;



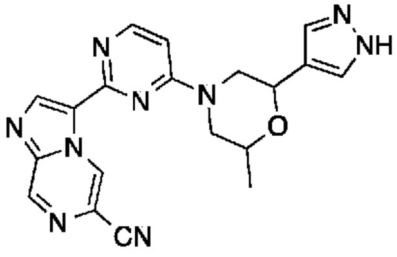
3-(4-(3-Метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-189;



3-(4-(4-Ацетил-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-190;

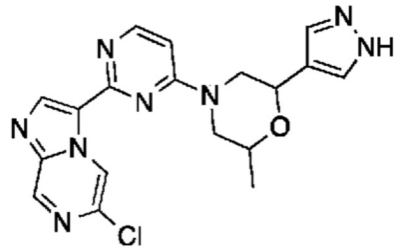


3-(4-(2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-191;

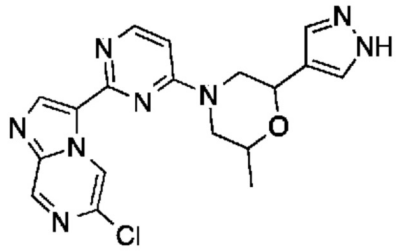


4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-

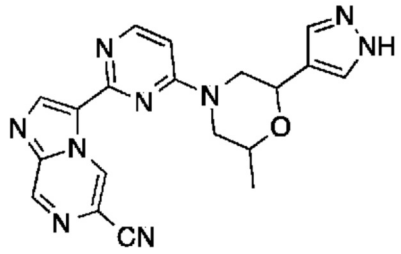
ил)морфолин IV-192;



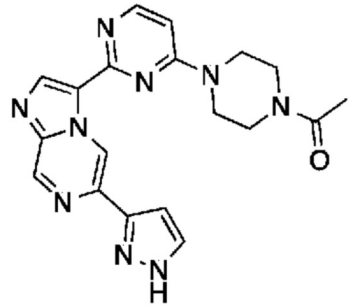
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-193;



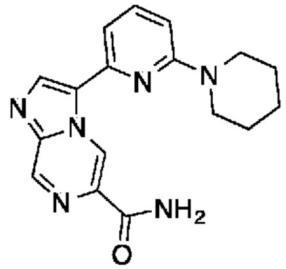
3-(4-(2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-194;



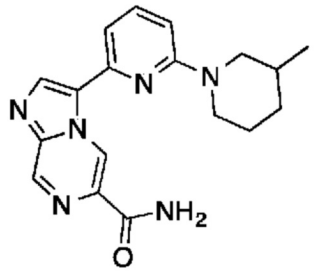
1-(4-(2-(6-(1H-Пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-203;



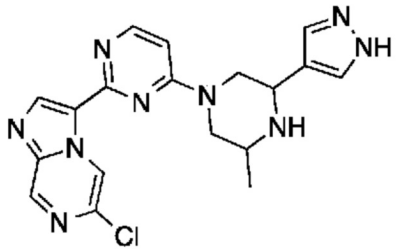
3-(6-(Пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-204;



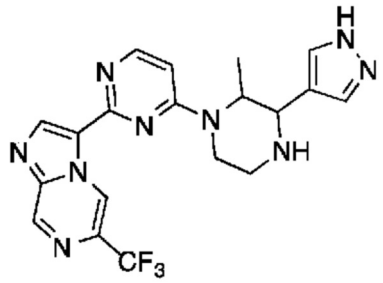
3-(6-(3-Метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-205;



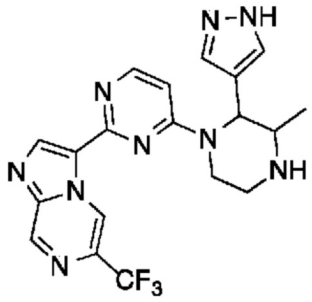
Цис-6-Хлор-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-206;



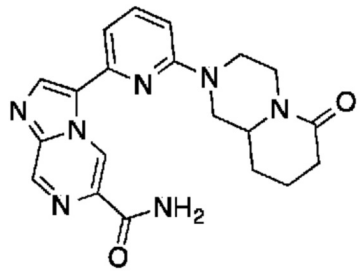
Цис-3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-207;



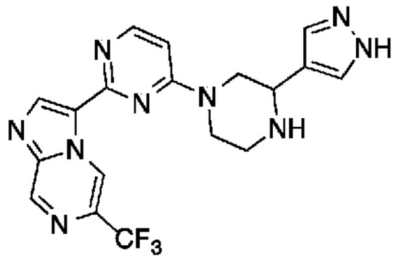
Цис-3-(4-(3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-208;



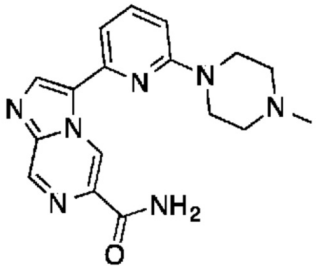
3-(6-(6-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a] пиразин-6-карбоксамид IV-210;



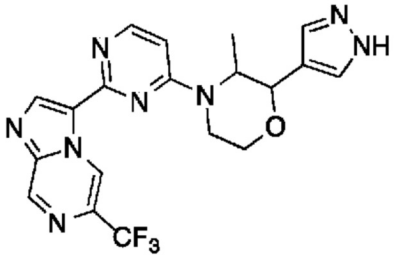
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-211;



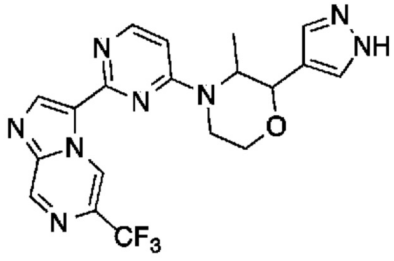
3-(6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-212;



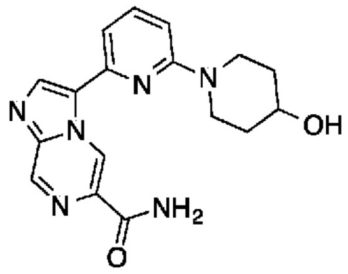
Цис-3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-215;



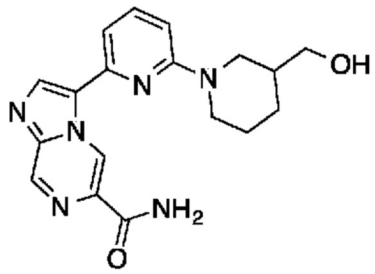
Транс-3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-218;



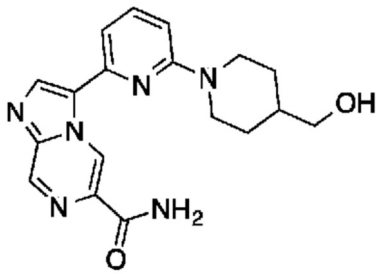
3-(6-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-219;



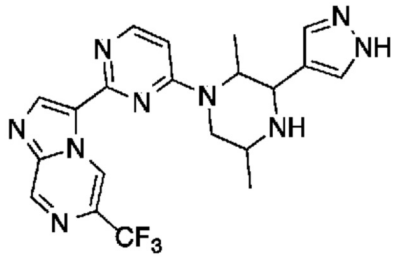
3-(6-(3-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-220;



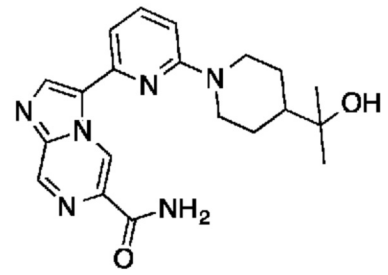
3-(6-(4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-221;



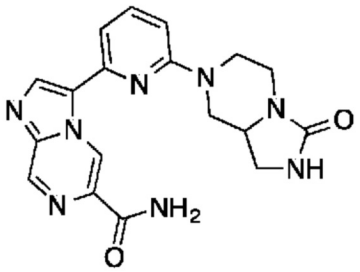
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-222;



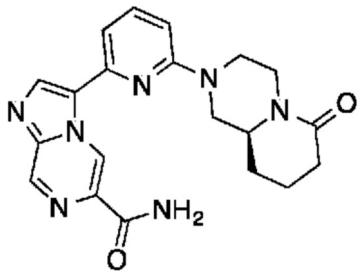
3-(6-(4-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-226;



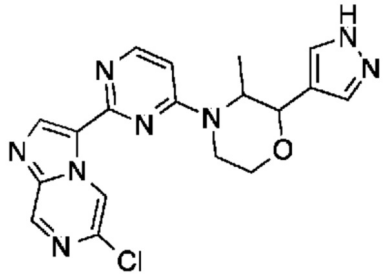
3-(6-(3-Оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(1H)-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-227;



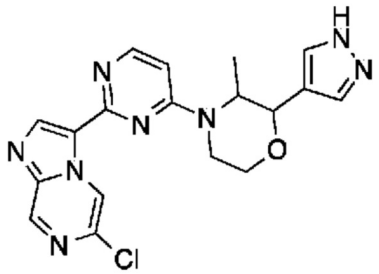
(S)-3-(6-(6-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-228;



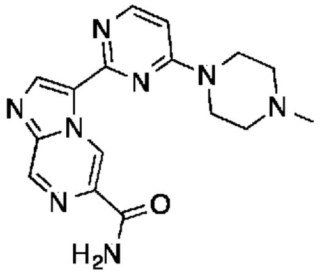
Цис-4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-235;



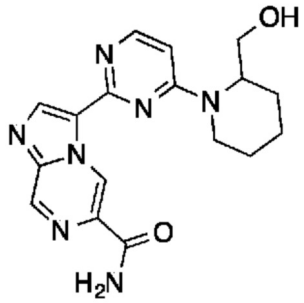
Транс-4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-236;



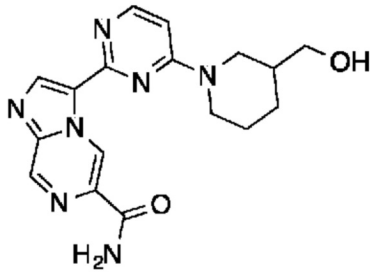
3-(4-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-239;



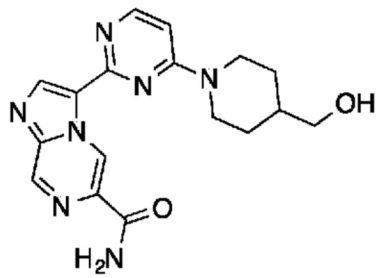
3-(4-(2-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-241;



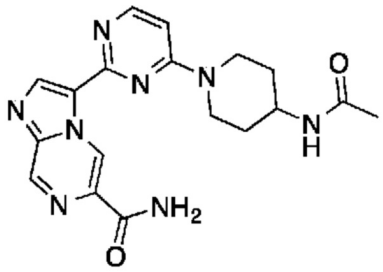
3-(4-(3-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-242;



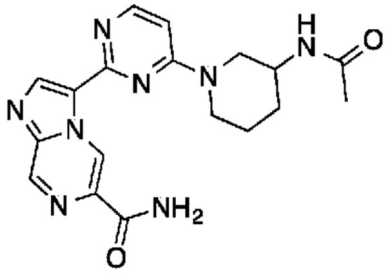
3-(4-(4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-243;



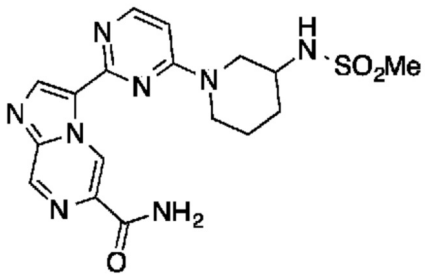
3-(4-(4-Ацетамидопиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-248;



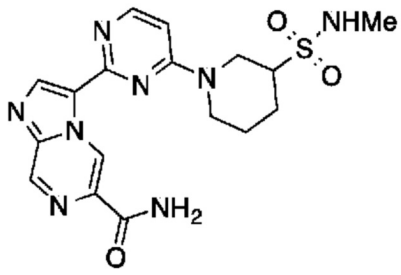
3-(4-(3-Ацетамидопиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-249;



3-(4-(3-(Метилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-250;

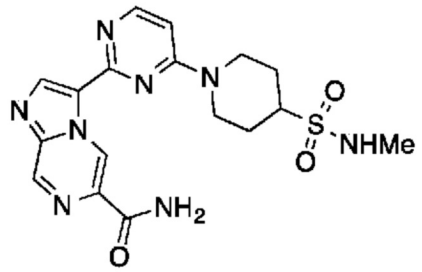


3-(4-(3-(N-Метилсульфамоил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-251;

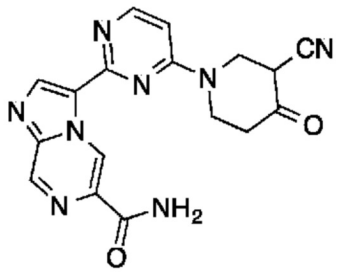


3-(4-(4-(N-Метилсульфамоил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-

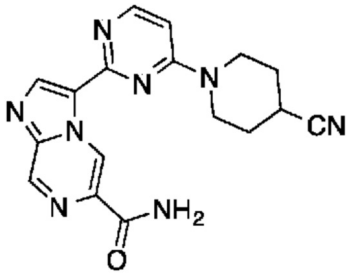
6-карбоксамид IV-252;



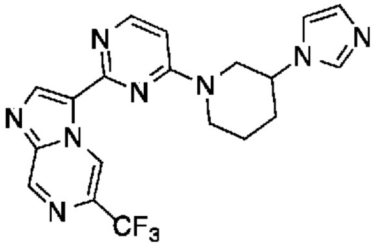
3-(4-(3-Циано-4-оксопиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-253;



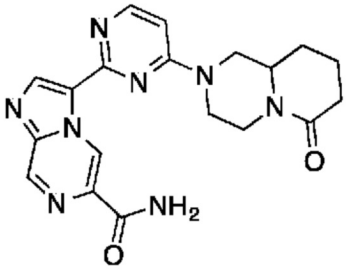
3-(4-(4-Цианопиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-254;



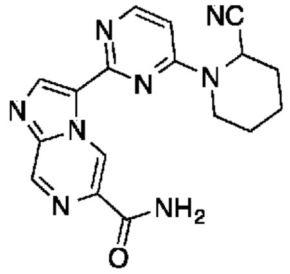
3-(4-(3-(1H-Имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-255;



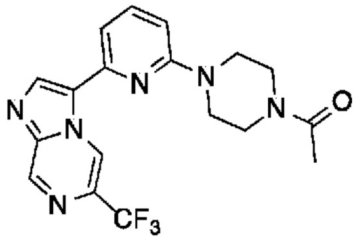
3-(4-(6-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-257;



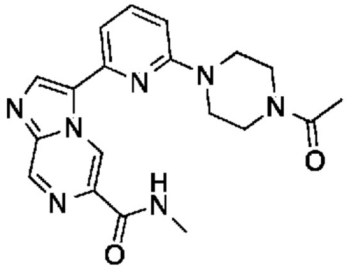
3-(4-(2-Цианопиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-258;



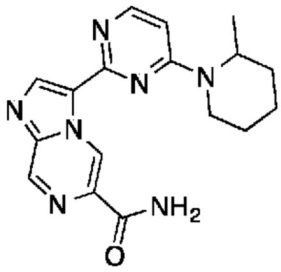
1-(4-(6-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил) этан-1-он IV-259;



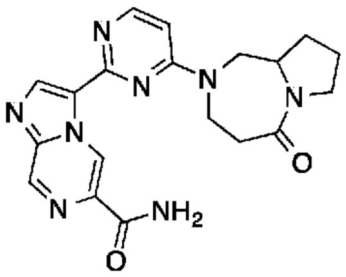
3-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-260;



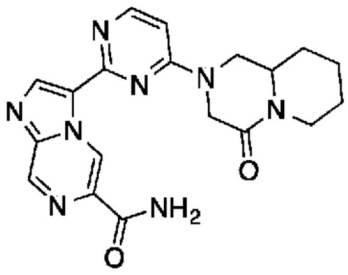
3-(4-(2-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-261;



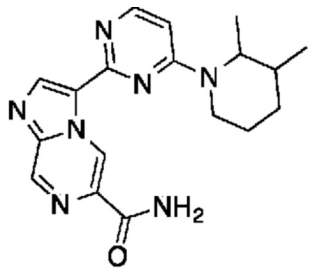
3-(4-(5-Оксогексагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-2(3H)-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-262;



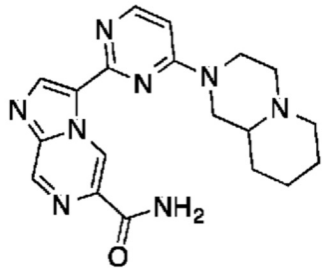
3-(4-(4-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-263;



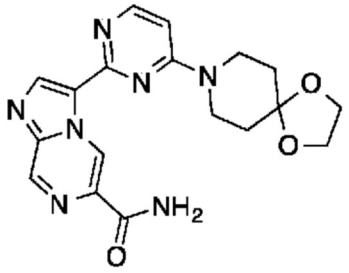
3-(4-(2,3-Диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-264;



3-(4-(Октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-265;

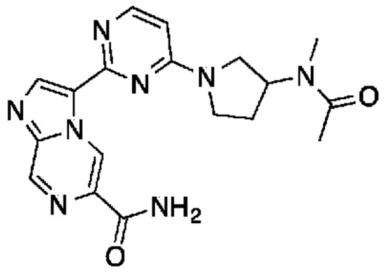


3-(4-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-266;

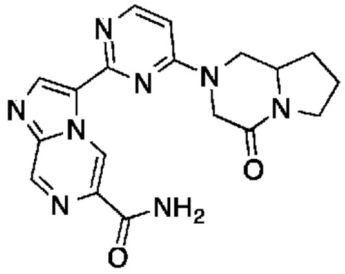


3-(4-(3-(N-Метилацетамидо)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-

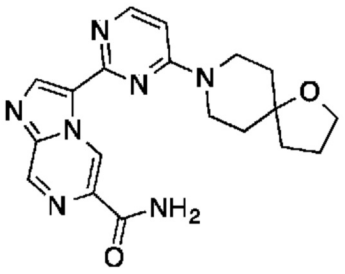
6-карбоксамид IV-267;



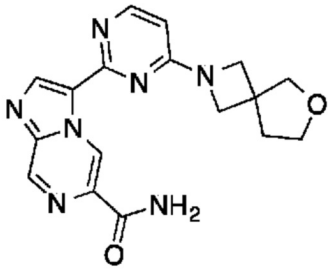
3-(4-(4-Оксагексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-268;



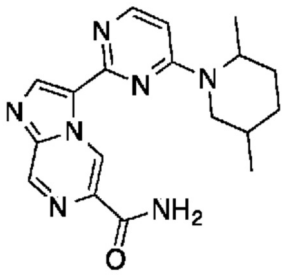
3-(4-(1-Окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-269;



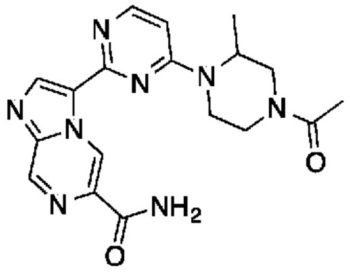
3-(4-(6-Окса-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-270;



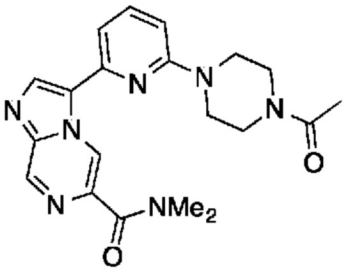
3-(4-(2,5-Диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-271;



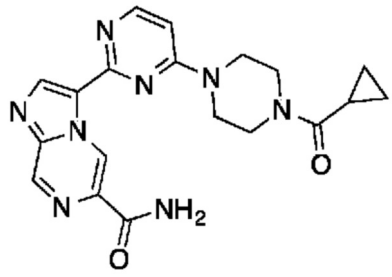
3-(4-(4-Ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-272;



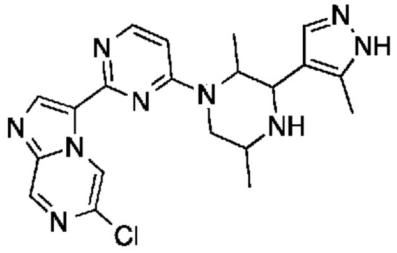
3-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-N, N-диметилимидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-276;



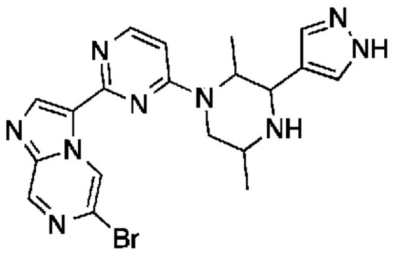
3-(4-(4-(Циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a] пиразин-6-карбоксамид IV-277;



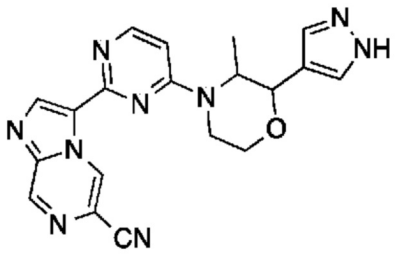
6-Хлор-3-(4-(2,5-диметил-3-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-278;



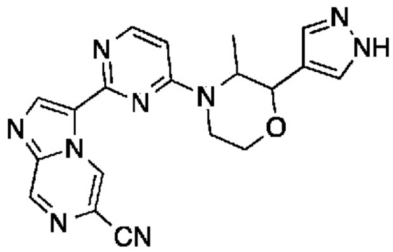
6-Бром-3-(4-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-279;



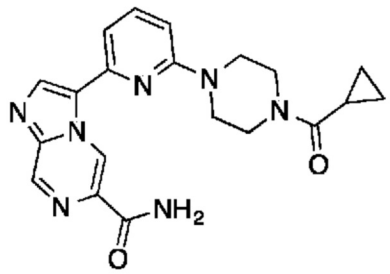
Цис-3-(4-(3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-280;



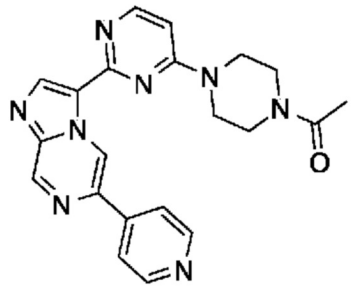
Транс-3-(4-(3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-281;



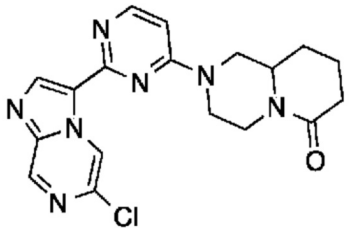
3-(6-(4-(Циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-284;



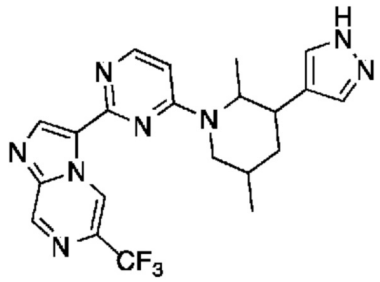
1-(4-(2-(6-(Пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-285;



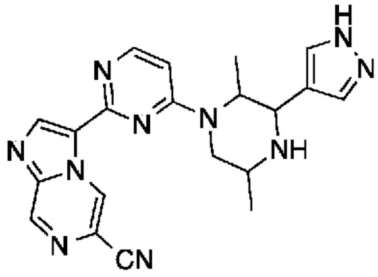
2-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиразин-6-он IV-286;



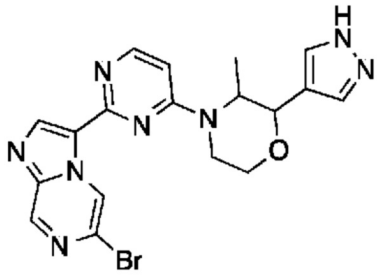
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-304;



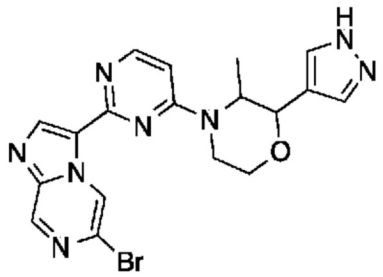
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил (полностью син-диастереоизомер) IV-305;



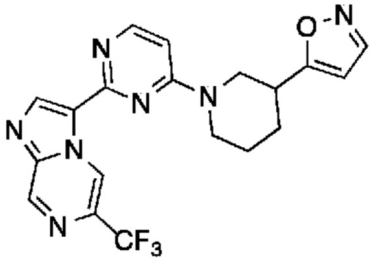
Цис-4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-306;



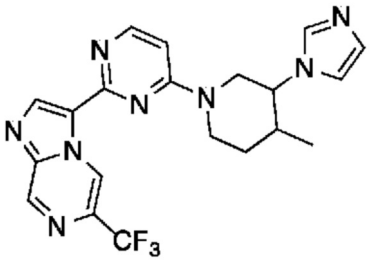
Транс-4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-312;



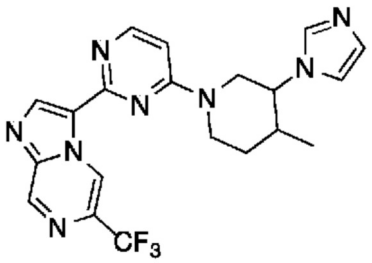
5-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)изоксазол IV-317;



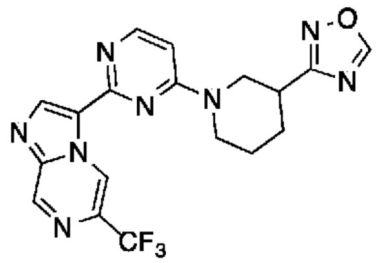
3-(4-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-319;



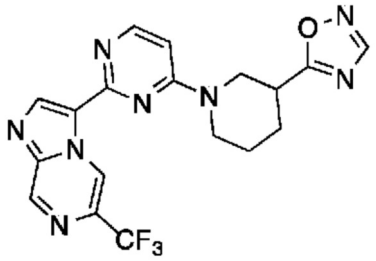
3-(4-(3-(1H-Имидазол-1-ил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-320;



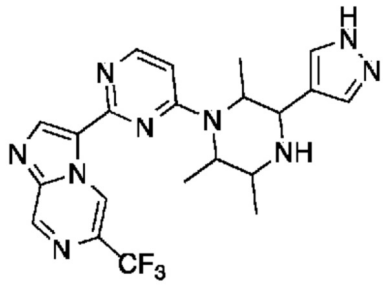
3-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол IV-321;



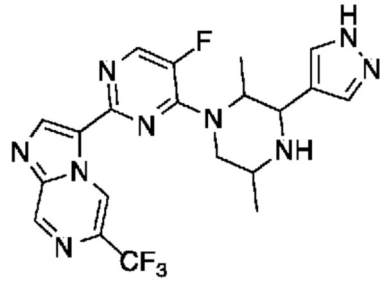
5-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол IV-322;



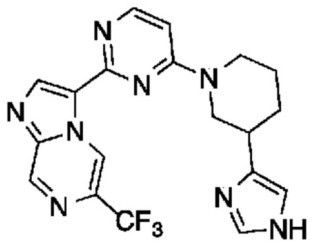
6-(Трифторметил)-3-(4-(2,3,6-триметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-323;



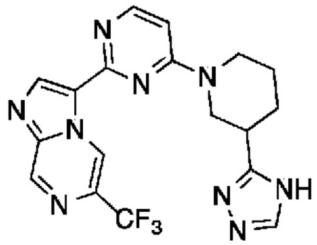
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-324;



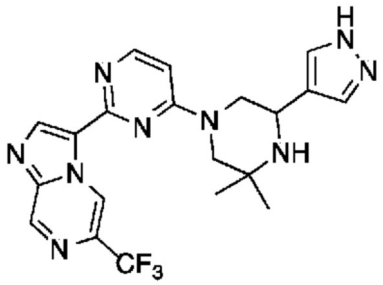
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-325;



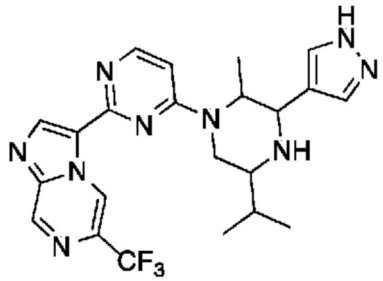
3-(4-(3-(4H-1,2,4-Триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-326;



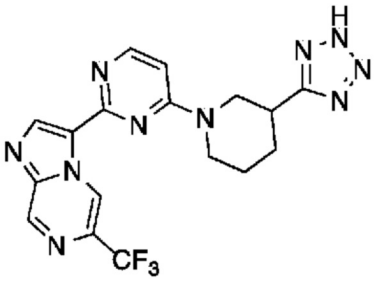
3-(4-(3,3-Диметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-327;



3-(4-(5-Изопропил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-330;

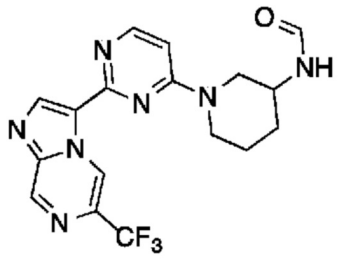


3-(4-(3-(2H-Тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-331;

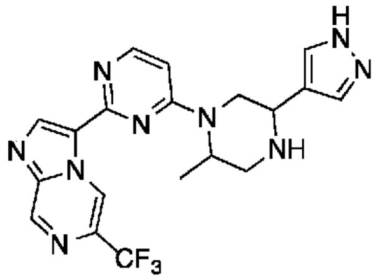


N-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-

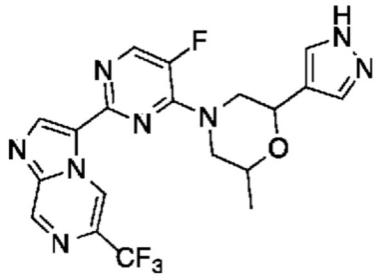
3-ил)формамид IV-332;



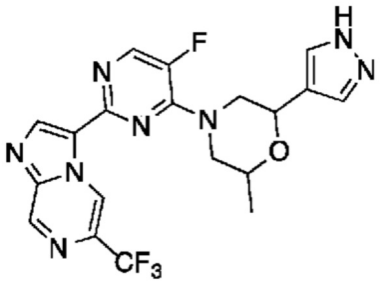
3-(4-(2-Метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-333;



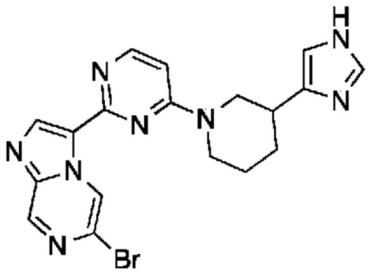
4-(5-Фтор-2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-334;



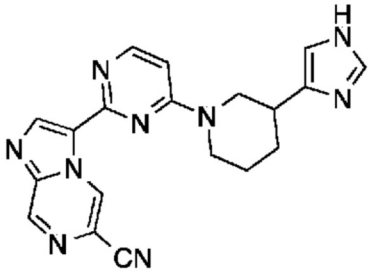
4-(5-Фтор-2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-335;



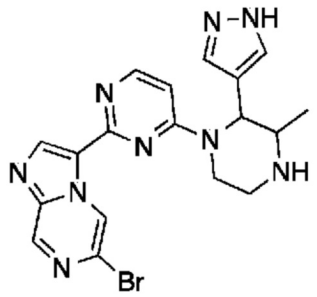
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-340;



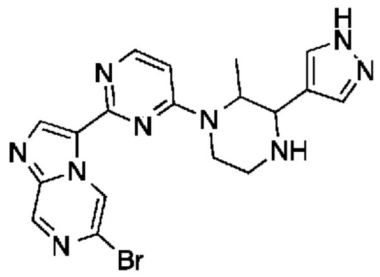
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-341;



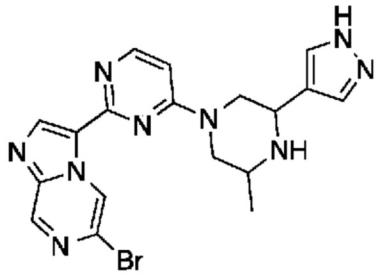
Цис-6-Бром-3-(4-(3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-342;



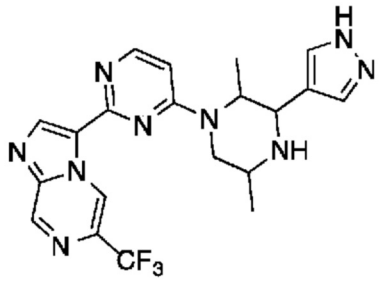
Цис-6-Бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-343;



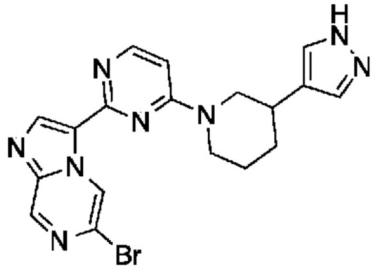
Цис-6-Бром-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-344;



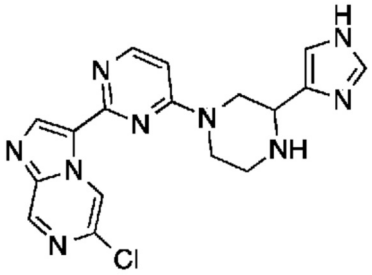
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-345;



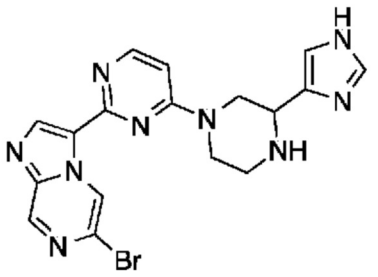
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-346;



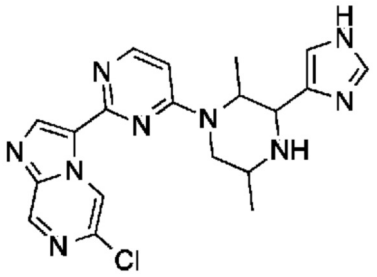
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-a] пиразин IV-347;



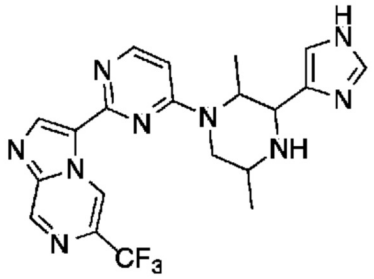
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-348;



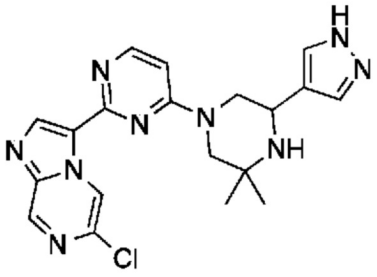
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-a]пиразин IV-349;



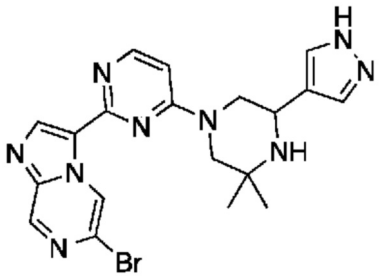
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-352;



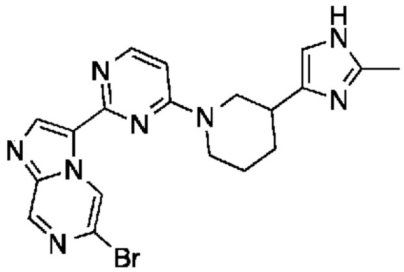
6-Хлор-3-(4-(3,3-диметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-353;



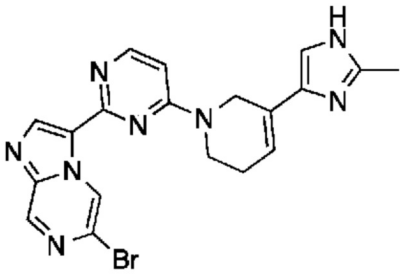
6-Бром-3-(4-(3,3-диметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-354;



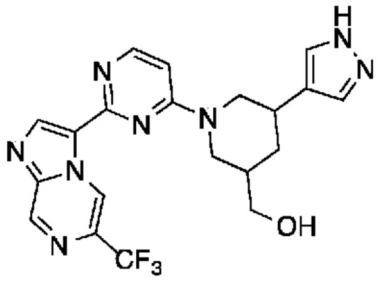
6-Бром-3-(4-(3-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-355;



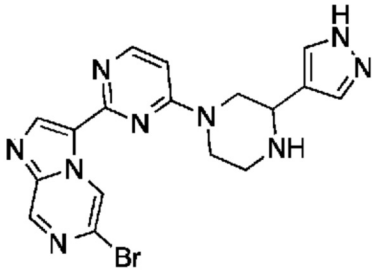
6-Бром-3-(4-(5-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-356;



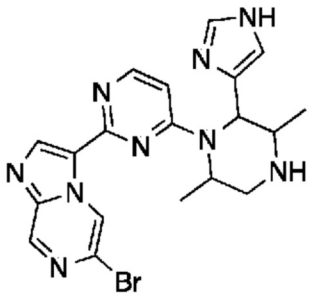
(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол IV-359;



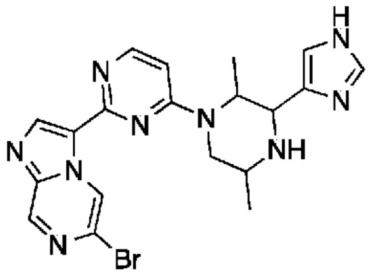
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин IV-371;



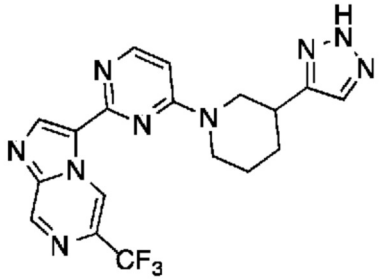
3-(4-(2-(1H-Имидазол-4-ил)-3,6-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-372;



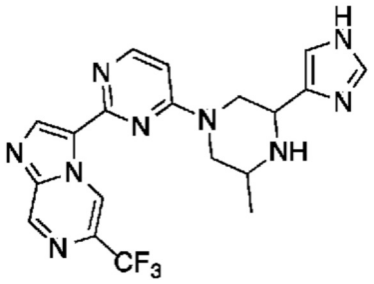
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-373;



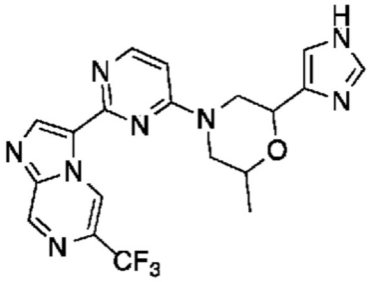
3-(4-(3-(2H-1,2,3-Триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-378;



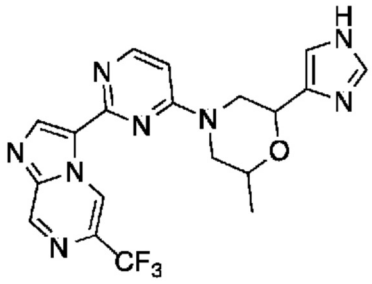
Цис-3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-379;



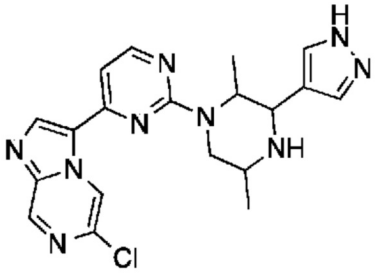
Цис-2-(1H-Имидазол-4-ил)-6-метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-380;



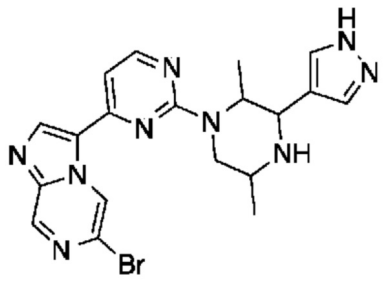
Транс-2-(1H-Имидазол-4-ил)-6-метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-381;



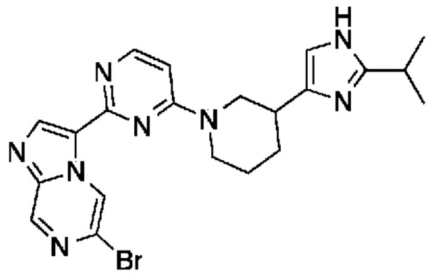
6-Хлор-3-(2-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-382;



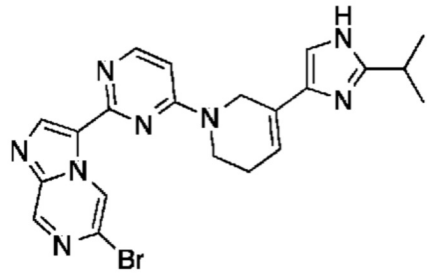
6-Бром-3-(2-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-383;



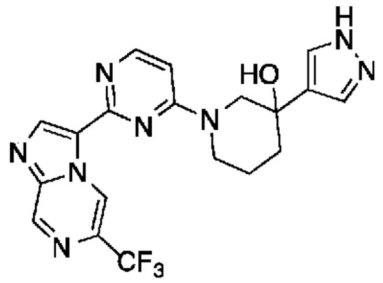
6-Бром-3-(4-(3-(2-изопропил-1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-384;



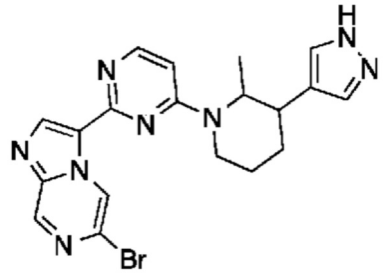
6-Бром-3-(4-(5-(2-изопропил-1H-имидазол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-385;



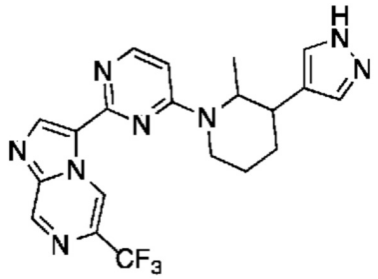
3-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол IV-386;



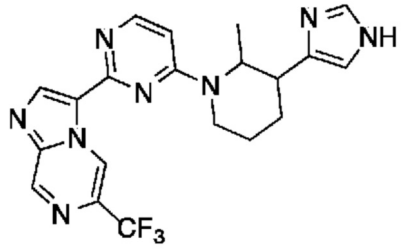
Цис-6-Бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-387;



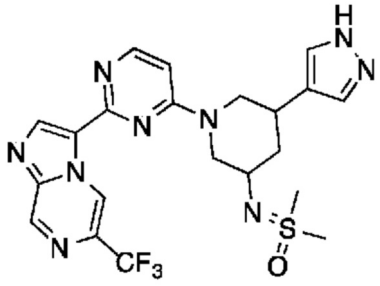
3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-388;



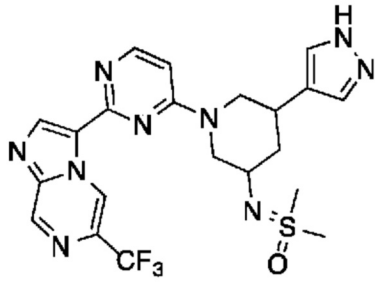
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-389;



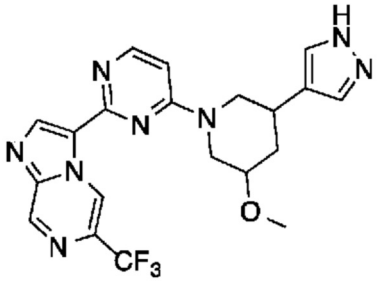
Транс-((5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон IV-394;



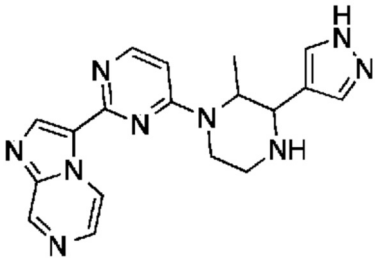
Цис-((5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон IV-395;



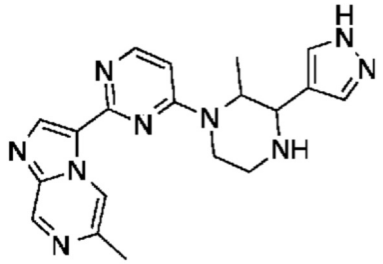
3-(4-(3-Метокси-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-396;



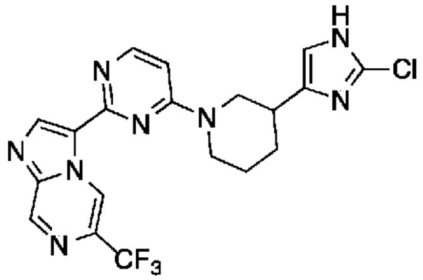
3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-397;



6-Метил-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-398;

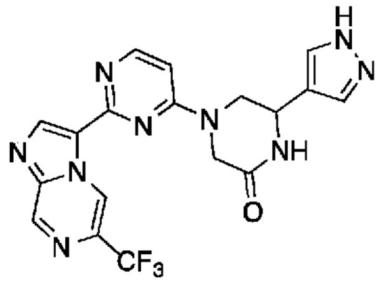


3-(4-(3-(2-Хлор-1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-409;

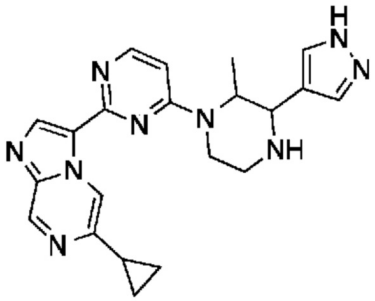


6-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-

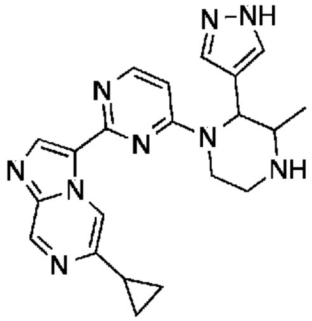
4-ил)пиперазин-2-он IV-410;



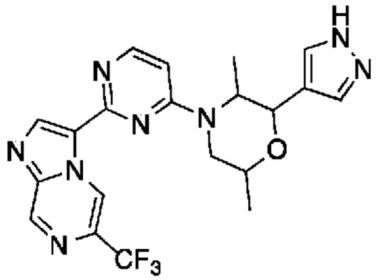
Цис-6-Циклопропил-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-411;



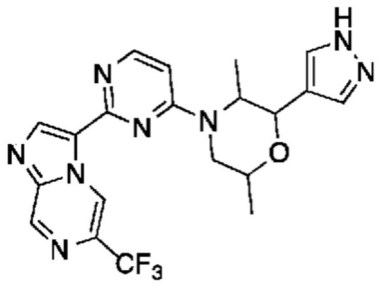
Цис-6-Циклопропил-3-(4-(3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-412;



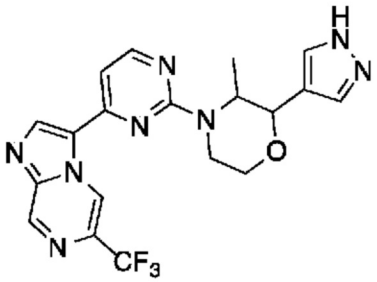
3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-415;



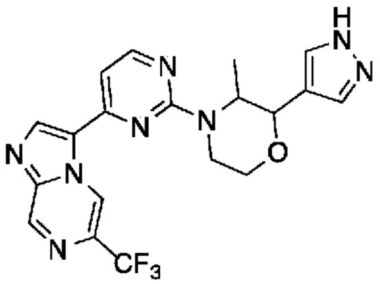
3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-416;



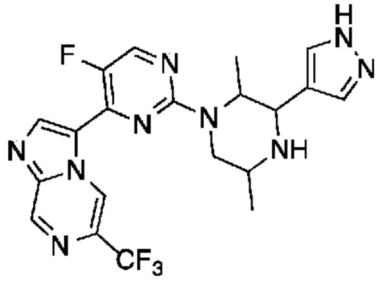
3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-2-ил)морфолин IV-417;



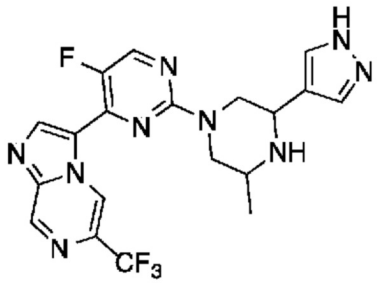
3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-2-ил)морфолин IV-418;



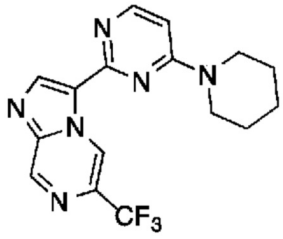
3-(2-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-421;



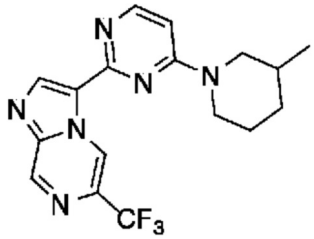
3-(5-Фтор-2-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-422;



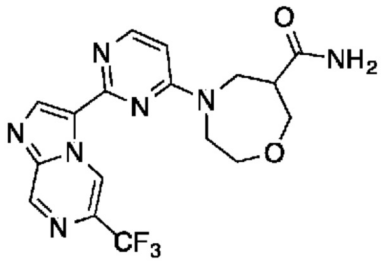
3-(4-(Пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-423;



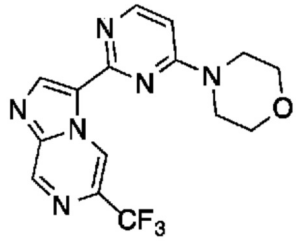
3-(4-(3-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-424;



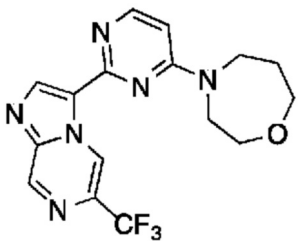
4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-карбоксамид IV-425;



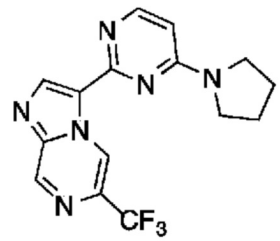
4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-426;



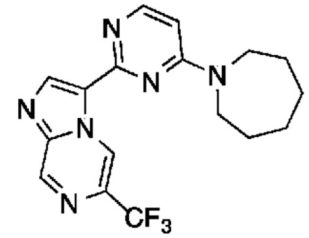
4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан IV-427;



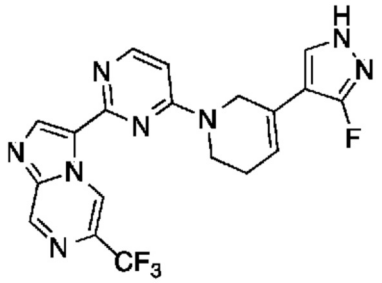
3-(4-(Пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-428;



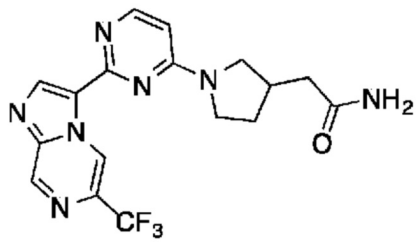
3-(4-(Азепан-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-429;



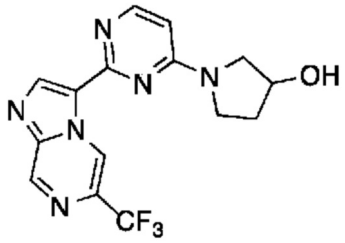
3-(4-(5-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-430;



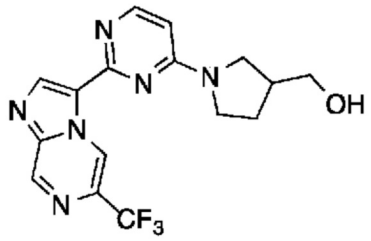
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)ацетамид IV-432;



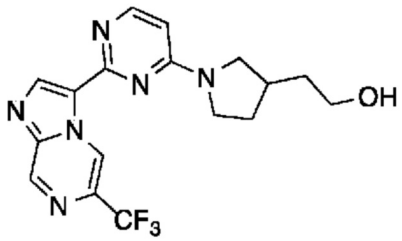
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ол IV-433;



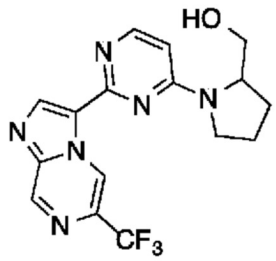
(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанол IV-434;



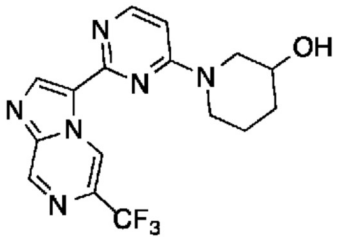
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)этан-1-ол IV-435;



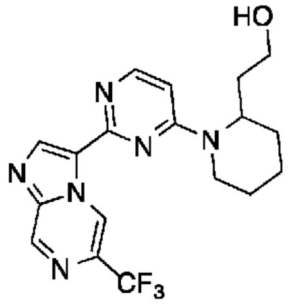
(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол IV-436;



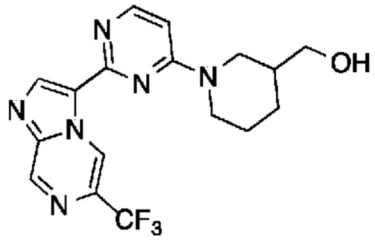
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол IV-437;



2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)этан-1-ол IV-438;



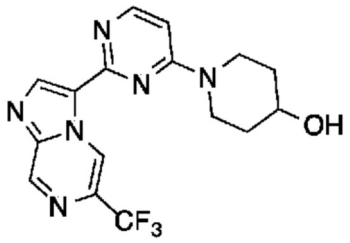
(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол IV-439;



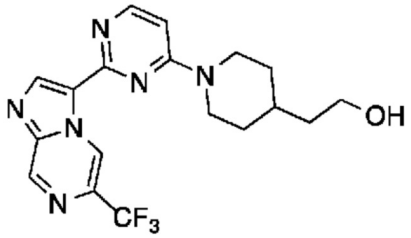
(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)метанол IV-440;

v

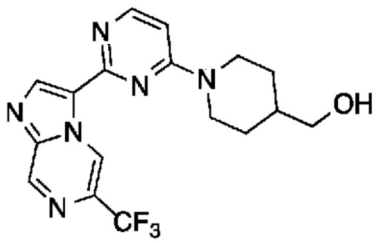
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол IV-441;



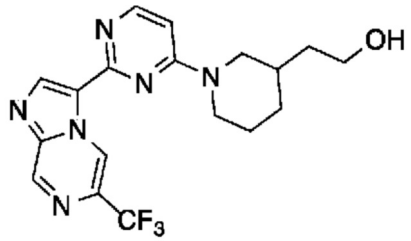
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол IV-442;



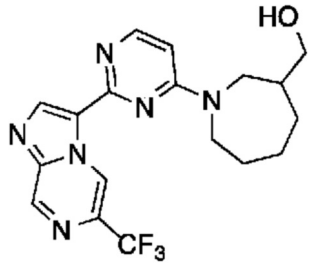
(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)метанол IV-443;



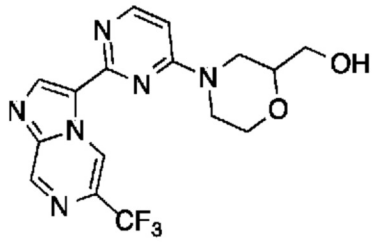
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол IV-444;



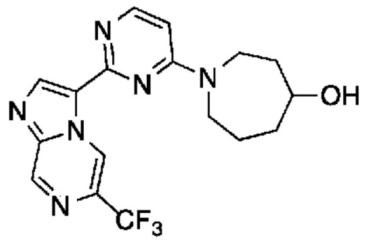
(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)азепан-3-ил) метанол IV-445;



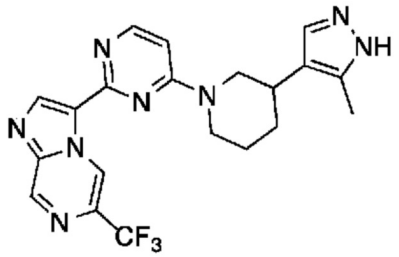
(4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метанол IV-446;



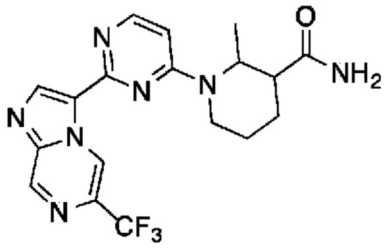
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)азепан-4-ол IV-447;



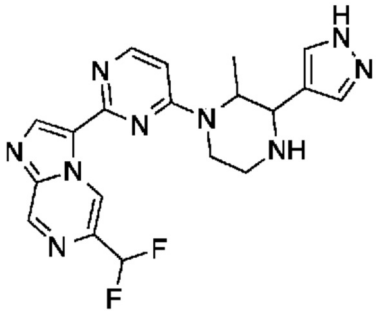
3-(4-(3-(5-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-452;



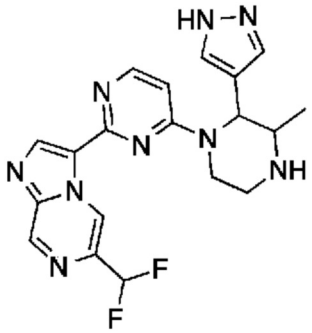
Цис-2-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-453;



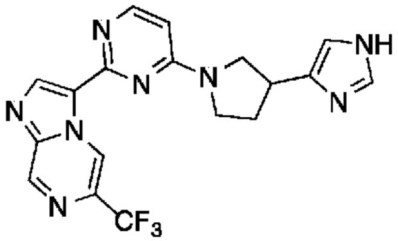
6-(Дифторметил)-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-454;



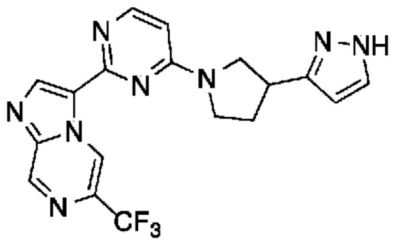
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-455;



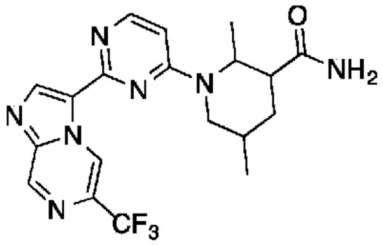
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-456;



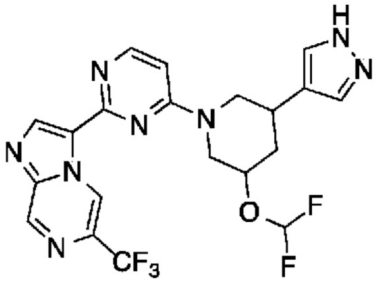
3-(4-(3-(1H-Пиразол-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-457;



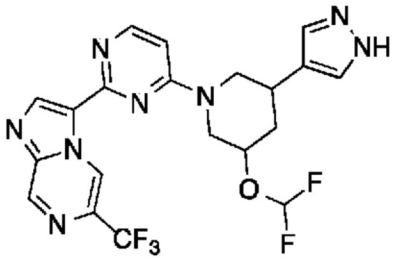
2,5-Диметил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-464;



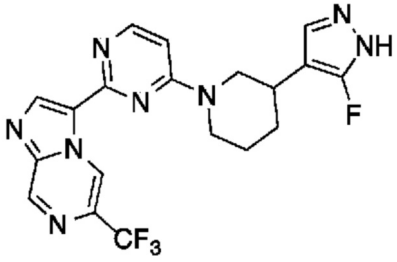
3-(4-(3-(Дифторметокси)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-466;



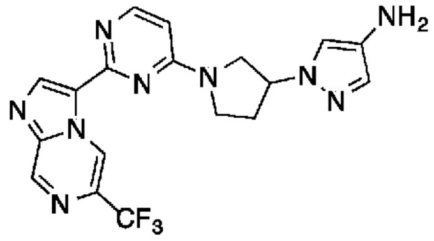
3-(4-(3-(Дифторметокси)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-472;



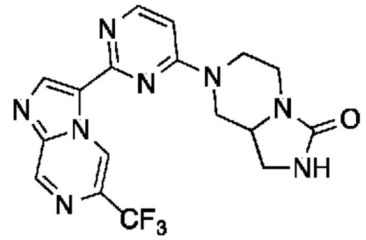
3-(4-(3-(5-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-473;



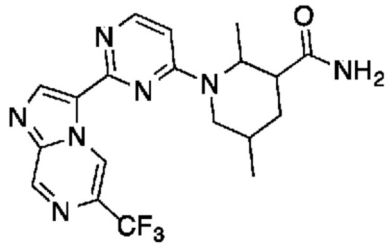
1-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин IV-478;



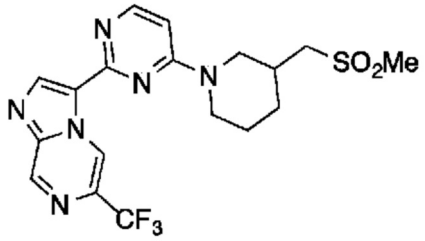
7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) гексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-3(2H)-он IV-480;



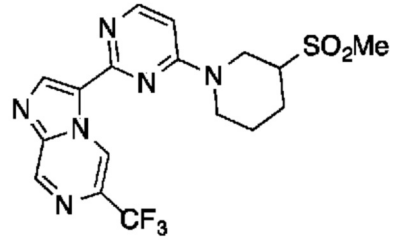
2,5-Диметил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-481;



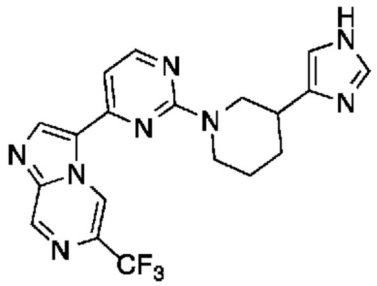
3-(4-(3-((Метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-482;



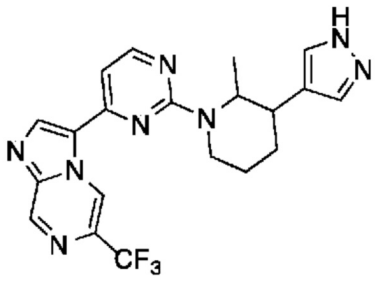
3-(4-(3-(Метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-483;



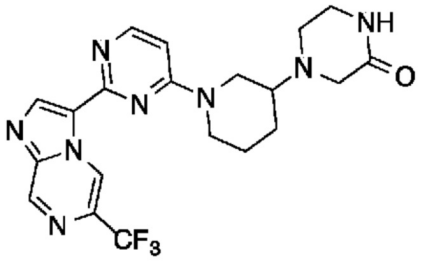
3-(2-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-484;



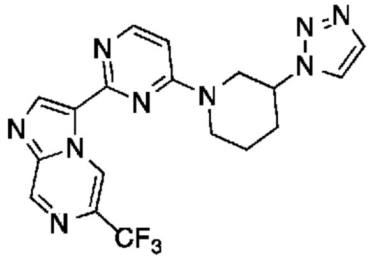
3-(2-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-485;



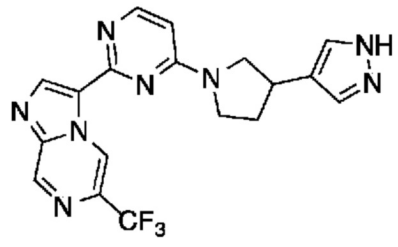
4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пиперазин-2-он IV-490;



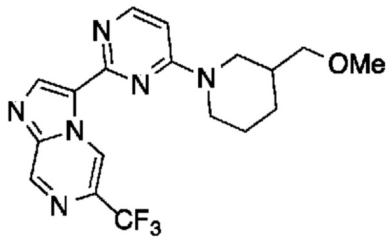
3-(4-(3-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-493;



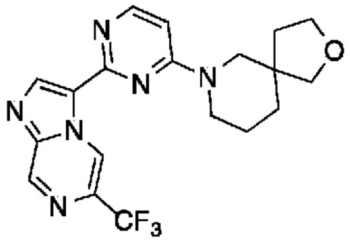
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-494;



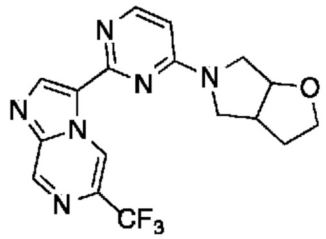
3-(4-(3-(Метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-495;



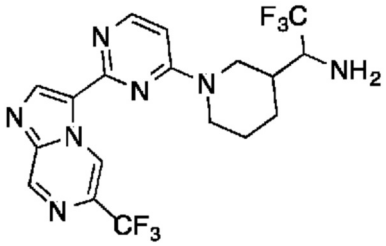
7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-окса-7-азаспиро[4.5]декан IV-496;



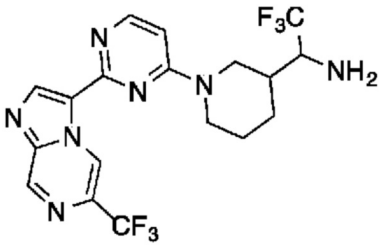
5-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-2H-фуро[2,3-c]пиррол IV-497;



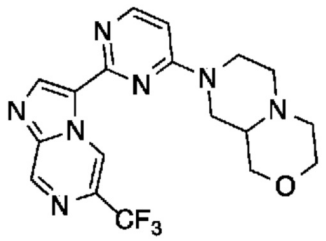
2,2,2-Трифтор-1-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-амин IV-502;



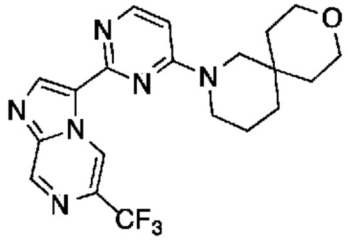
2,2,2-Трифтор-1-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-амин IV-503;



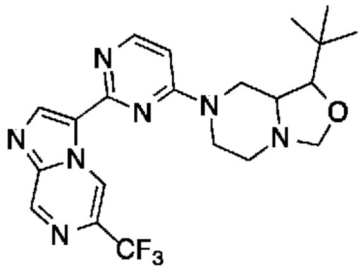
8-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин IV-504;



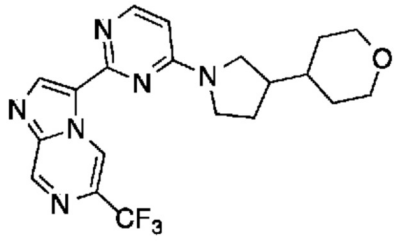
2-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-9-окса-2-азаспиро[5.5]ундекан IV-505;



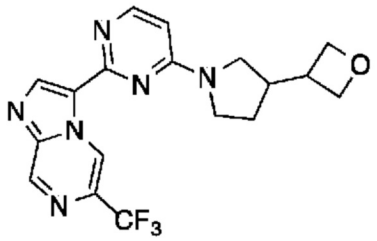
1-(трет-Бутил)-7-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин IV-506;



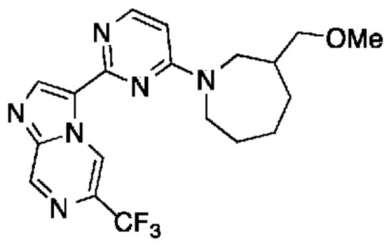
3-(4-(3-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-507;



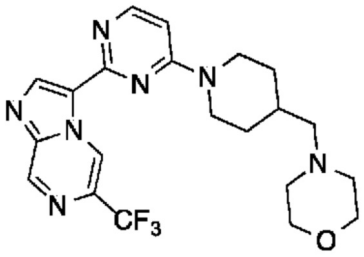
3-(4-(3-(Оксетан-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-508;



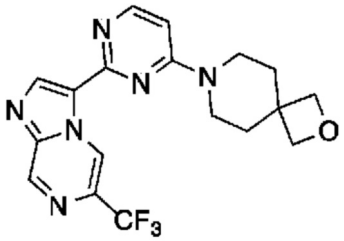
3-(4-(3-(Метоксиметил)азепан-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-509;



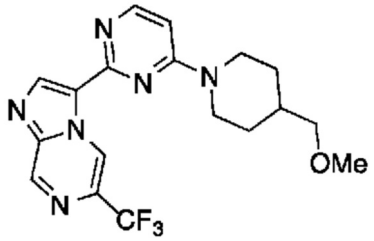
4-((1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)морфолин IV-510;



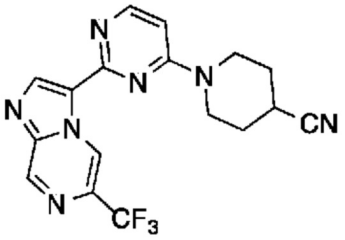
7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан IV-511;



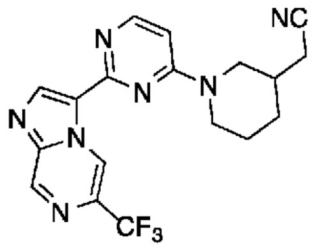
3-(4-(4-(Метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-512;



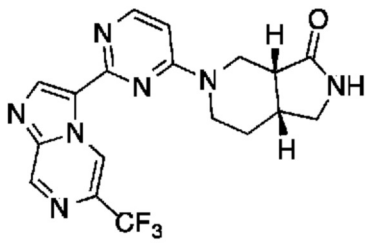
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбонитрил IV-513;



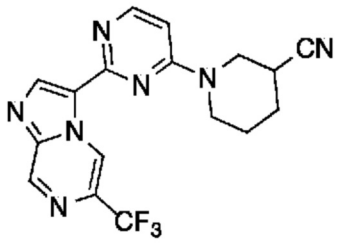
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетонитрил IV-514;



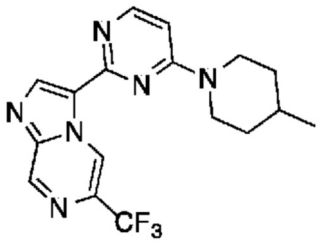
(3aR,7aR)-5-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) октагидро-3H-пирроло[3,4-c]пиридин-3-он IV-515;



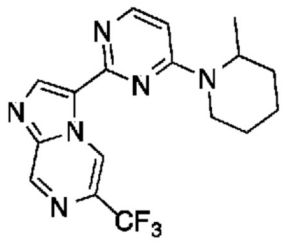
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбонитрил IV-516;



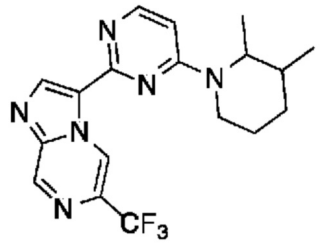
3-(4-(4-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-517;



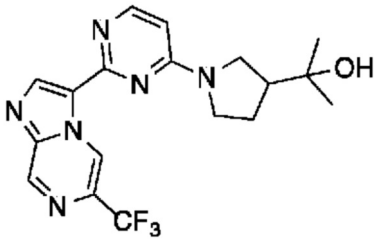
3-(4-(2-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-518;



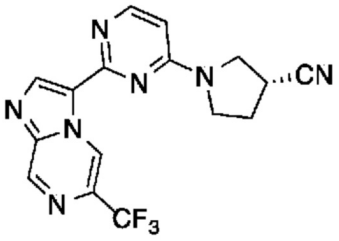
3-(4-(2,3-Диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-519;



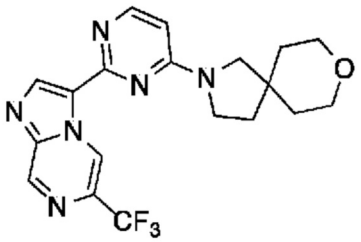
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)пропан-2-ол IV-520;



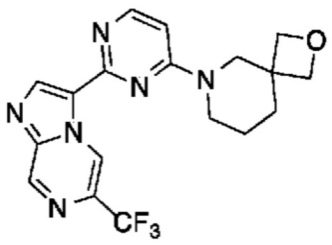
(R)-1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбонитрил IV-521;



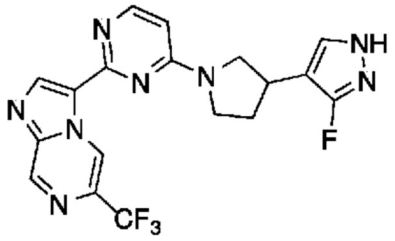
2-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан IV-522;



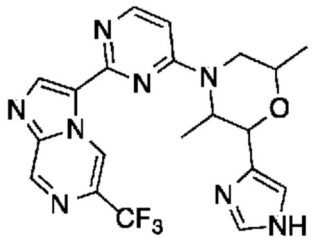
6-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан IV-523;



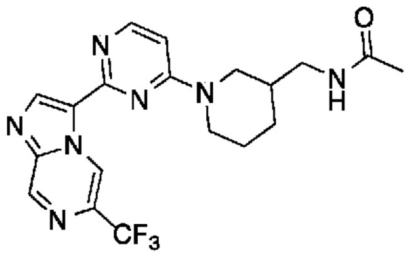
3-(4-(3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-524;



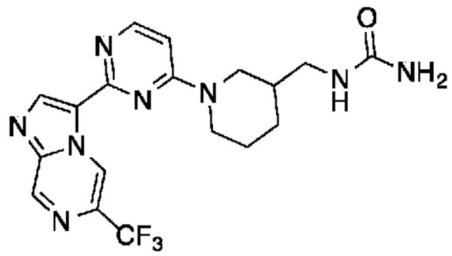
2-(1H-Имидазол-4-ил)-3,6-диметил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин (полностью син-диастереоизомер) IV-525;



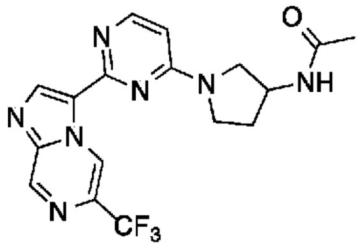
N-((1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)ацетамид IV-526;



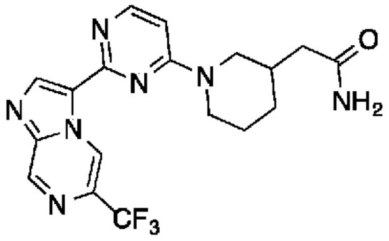
1-((1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)мочевина IV-527;



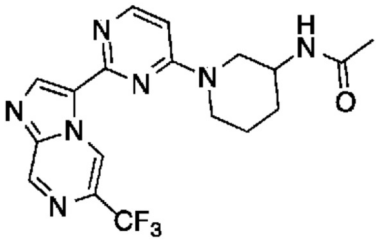
N-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)ацетамид IV-528;



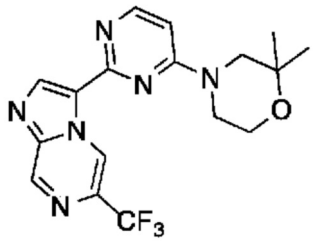
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид IV-529;



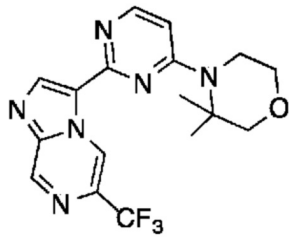
N-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид IV-530;



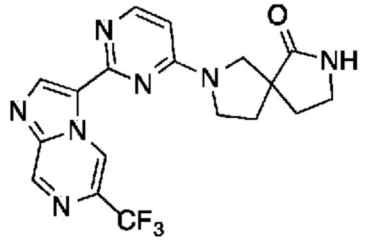
2,2-Диметил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин IV-531;



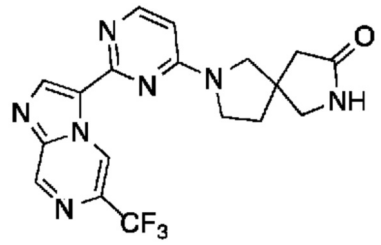
3,3-Диметил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин IV-532;



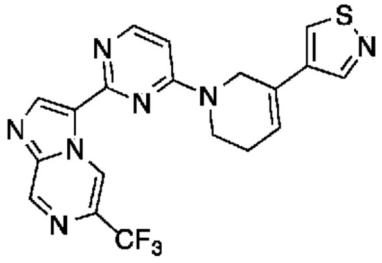
7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро [4.4]нонан-1-он IV-533;



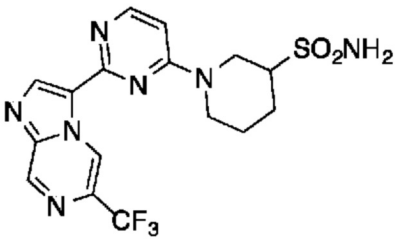
7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро [4.4]нонан-3-он IV-534;



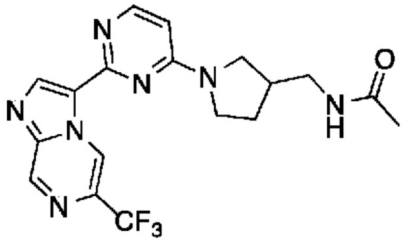
4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)изотиазол IV-535;



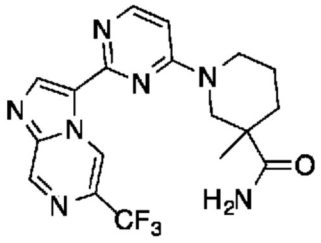
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-сульфонамид IV-536;



N-((1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)ацетамид IV-537;

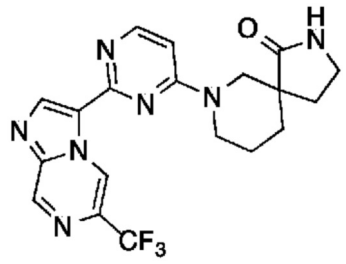


3-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-539;

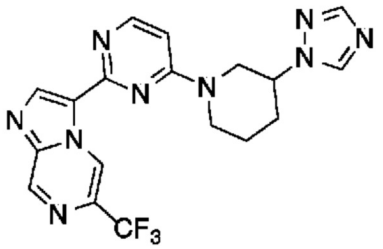


7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро

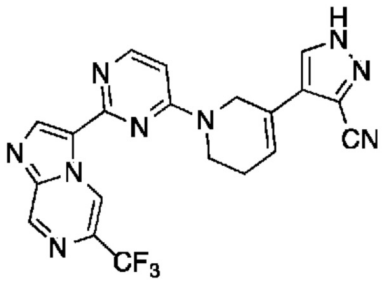
[4.5]декан-1-он IV-542;



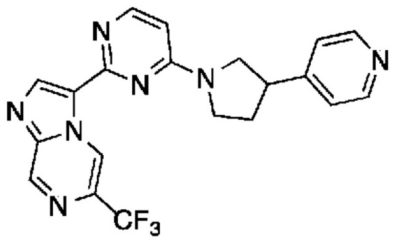
3-(4-(3-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-547;



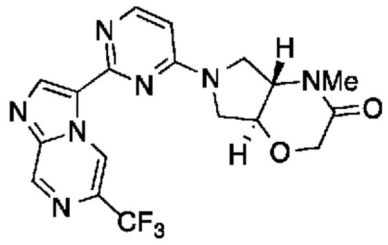
4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил IV-548;



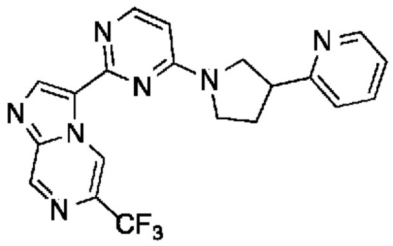
3-(4-(3-(Пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-550;



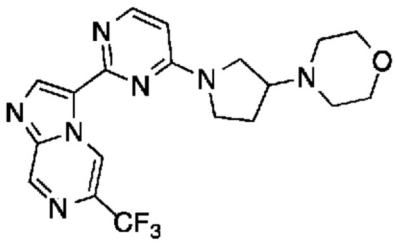
(4aS,7aS)-4-Метил-6-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-3(2H)-он IV-551;



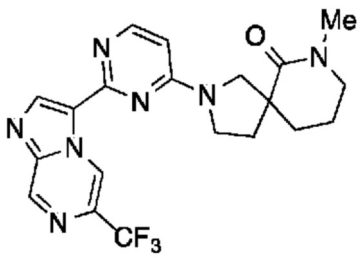
3-(4-(3-(Пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-552;



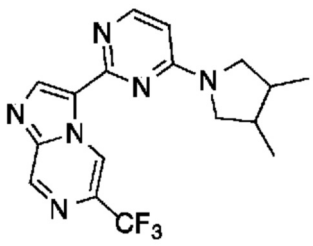
4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)морфолин IV-553;



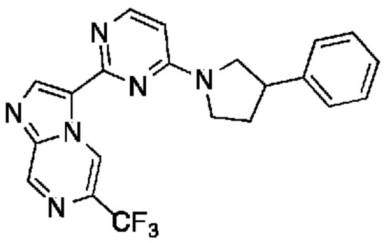
7-Метил-2-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-6-он IV-554;



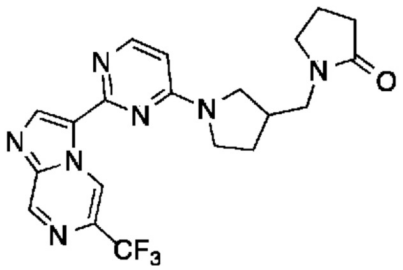
3-(4-(3,4-Диметилпирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-555;



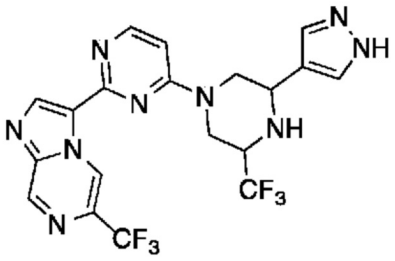
3-(4-(3-Фенилпирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-556;



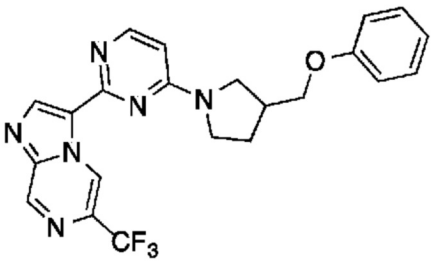
1-((1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-он IV-557;



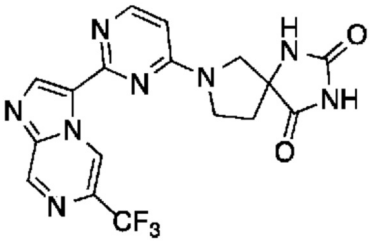
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-558;



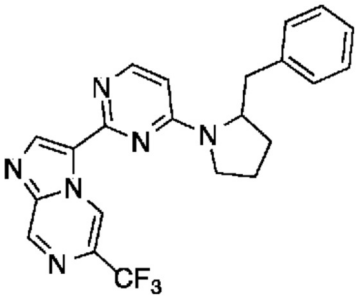
3-(4-(3-(Феноксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-559;



7-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.4]нонан-2,4-дион IV-560;

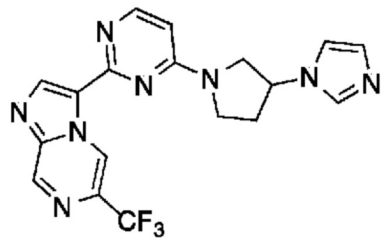


3-(4-(2-Бензилпирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-561;

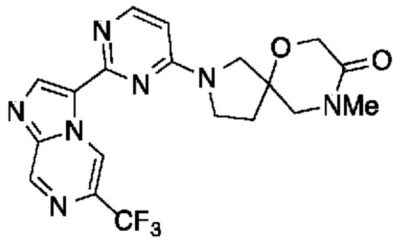


3-(4-(3-(1H-Имидазол-1-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)

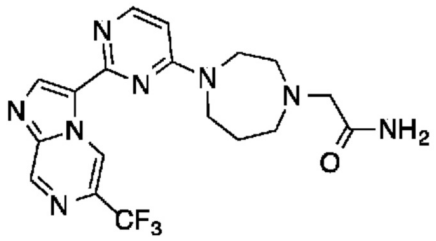
имидазо[1,2-a]пиразин IV-564;



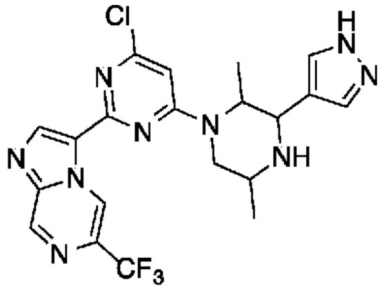
9-Метил-2-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-8-он IV-565;



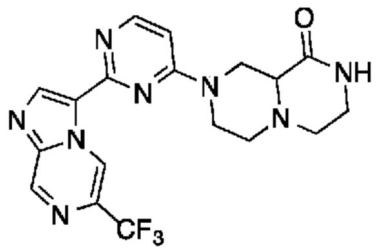
2-(4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-ил)ацетамид IV-566;



3-(4-Хлор-6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-567;

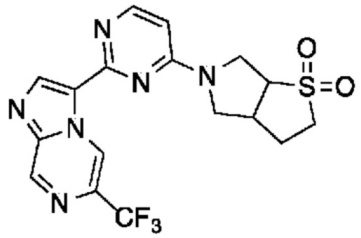


8-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-1(6H)-он IV-568;

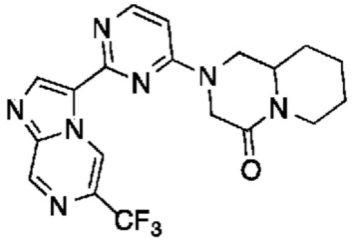


5-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)гексагидро-2H-

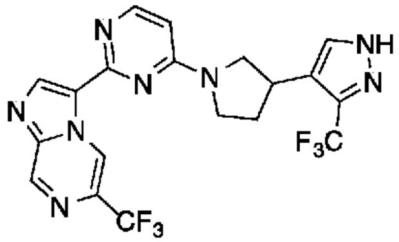
тиено[2,3-c]пиррол 1,1-диоксид IV-570;



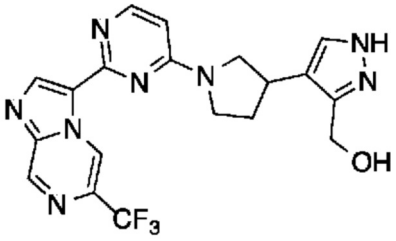
2-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-4H-пиридо[1,2-a]пиразин-4-он IV-571;



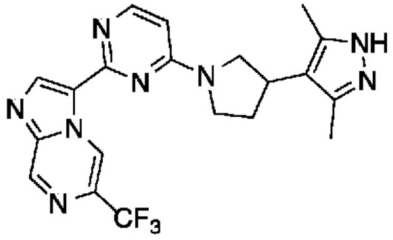
6-(Трифторметил)-3-(4-(3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-572;



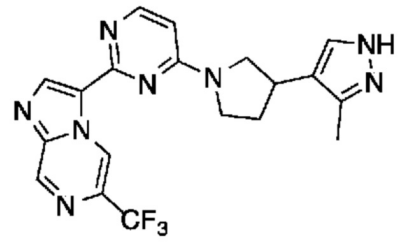
(4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанол IV-573;



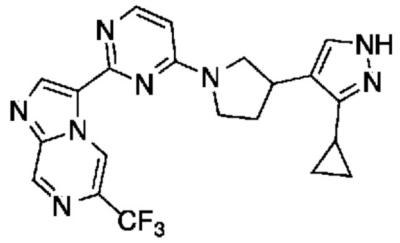
3-(4-(3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-574;



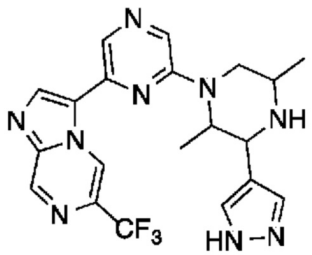
3-(4-(3-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-575;



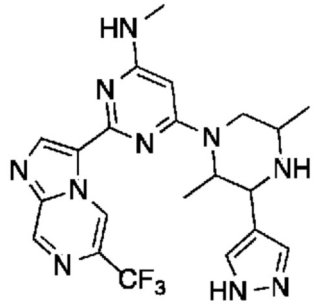
3-(4-(3-(3-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-576;



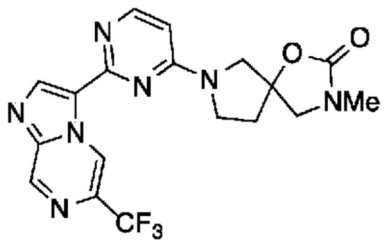
3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-577;



6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-N-метил-2-(6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-амин IV-578;

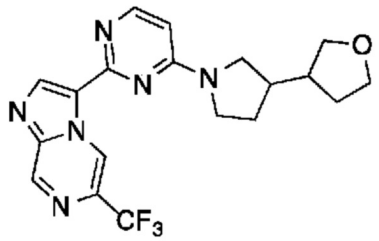


3-Метил-7-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-окса-3,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-он IV-579;

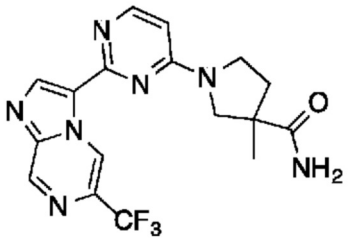


3-(4-(3-(Тетрагидрофуран-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)

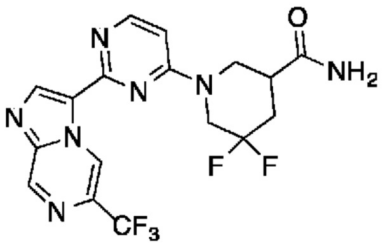
имидазо[1,2-a]пиразин IV-580;



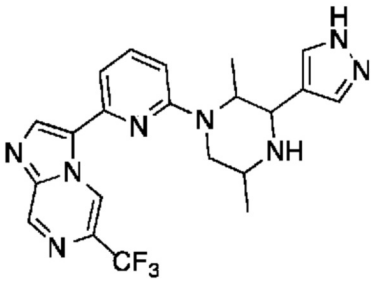
3-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-карбоксамид IV-581;



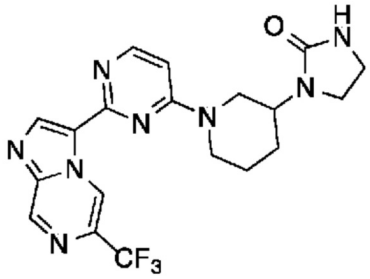
5,5-Дифтор-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-582;



3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-583;

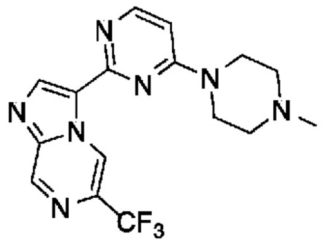


1-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он IV-584;

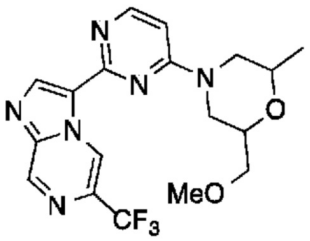


3-(4-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]

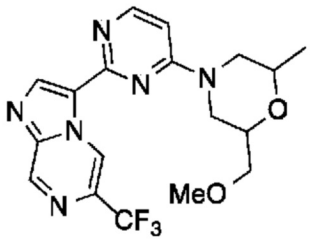
пиразин IV-585;



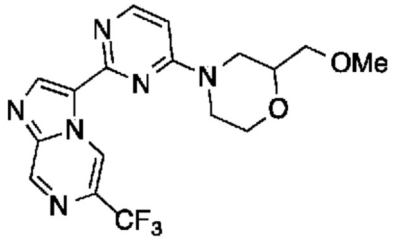
2-(Метоксиметил)-6-метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-586;



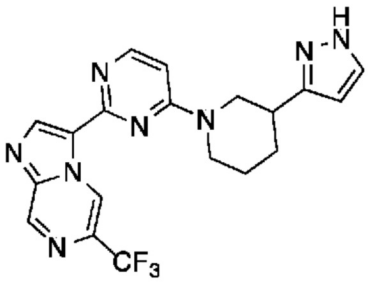
2-(Метоксиметил)-6-метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-587;



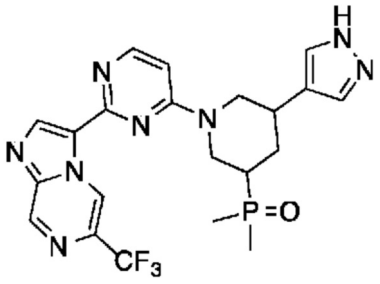
2-(Метоксиметил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-588;



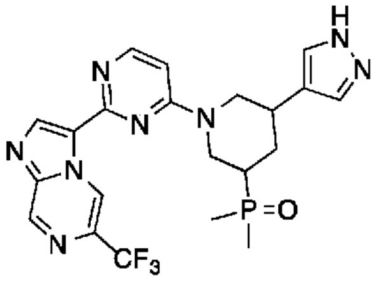
3-(4-(3-(1H-Пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-589;



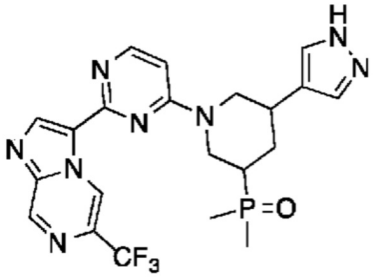
(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид IV-590;



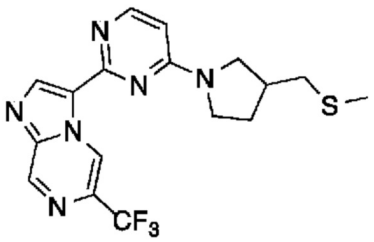
(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид IV-591;



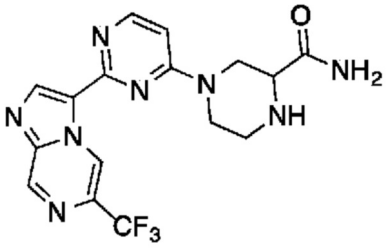
(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид IV-592;



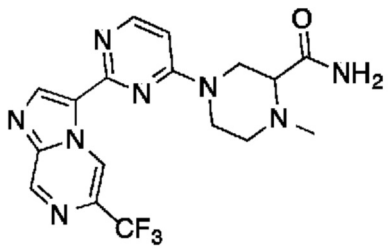
3-(4-(3-((Метилтио)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-594;



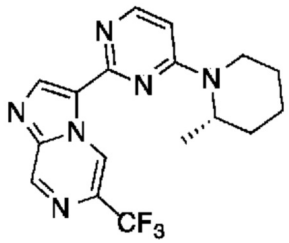
4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид IV-595;



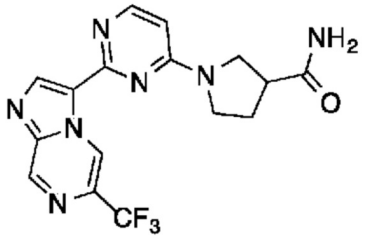
1-Метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперазин-2-карбоксамид IV-596;



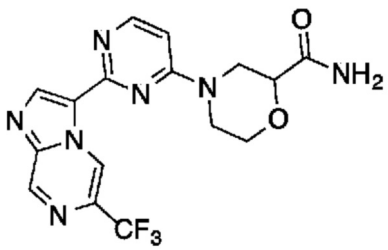
(S)-3-(4-(2-Метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-597;



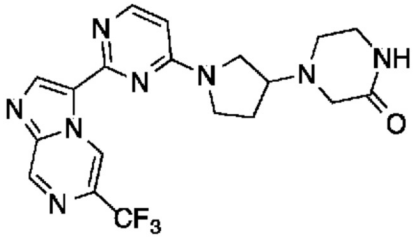
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-карбоксамид IV-598;



4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин-2-карбоксамид IV-599;

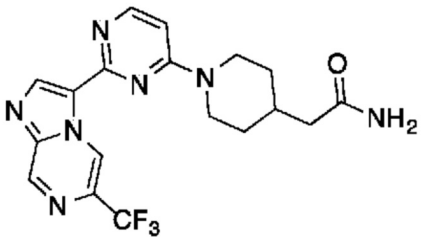


4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)пиперазин-2-он IV-602;

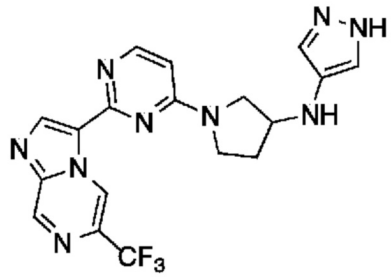


2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-

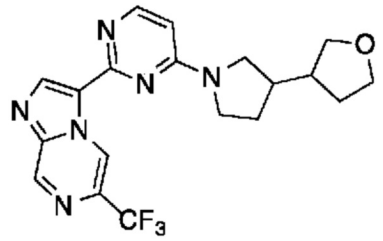
4-ил)ацетамид IV-605;



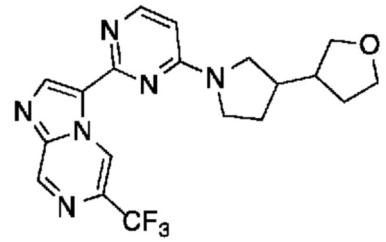
N-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин IV-606;



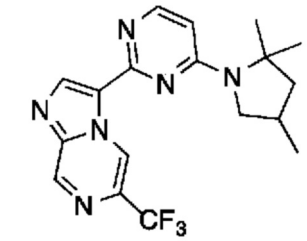
3-(4-(3-(Тетрагидрофуран-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-608;



3-(4-(3-(Тетрагидрофуран-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-609;

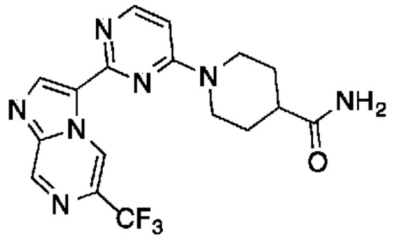


6-(Трифторметил)-3-(4-(2,2,4-trimethylpyrrolidin-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a] пиразин IV-610;

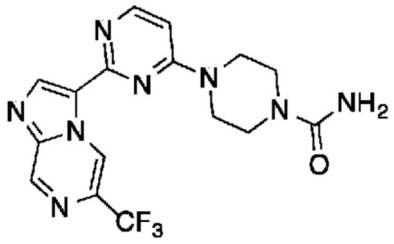


1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-

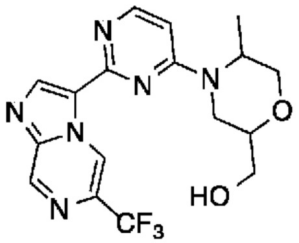
карбоксамид IV-611;



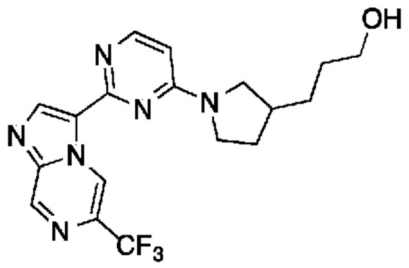
4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксамид IV-612;



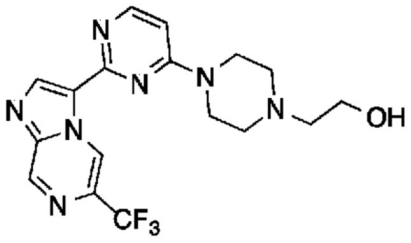
(5-Метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)метанол IV-613;



3-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)пропан-1-ол IV-616;

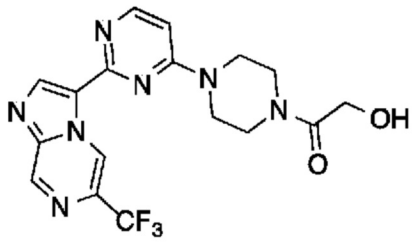


2-(4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол IV-617;

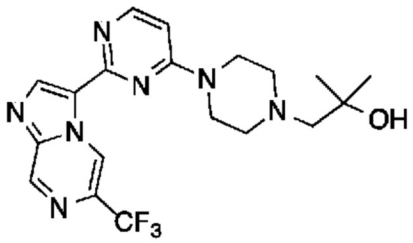


2-Гидрокси-1-(4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)

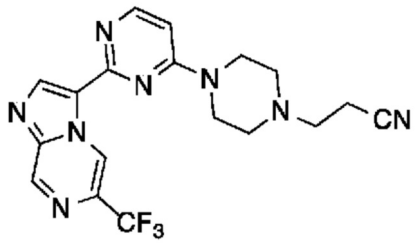
пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-618;



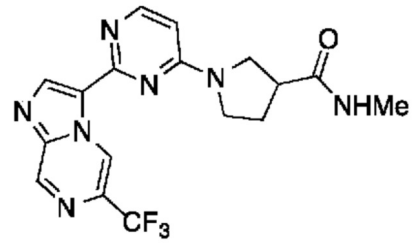
2-Метил-1-(4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперазин-1-ил)пропан-2-ол IV-619;



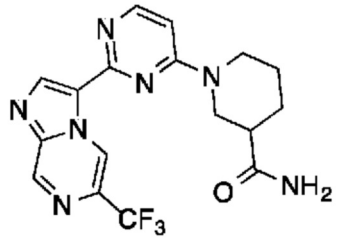
3-(4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропаннитрил IV-620;



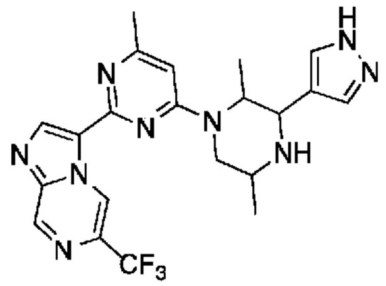
N-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-карбоксамид IV-625;



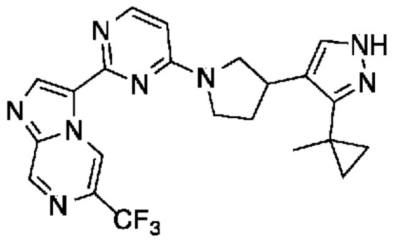
1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид IV-626;



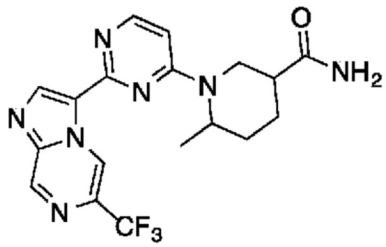
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-627;



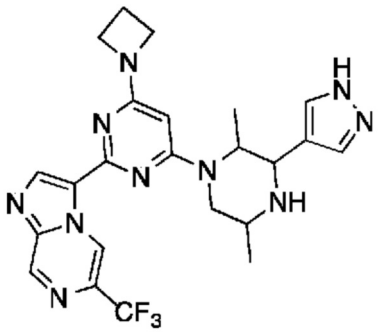
3-(4-(3-(3-(1-Метилциклопропил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-630;



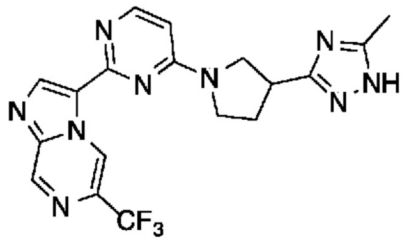
6-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-631;



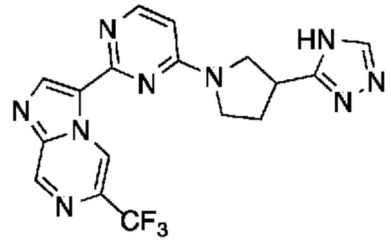
3-(4-(Азетидин-1-ил)-6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-637;



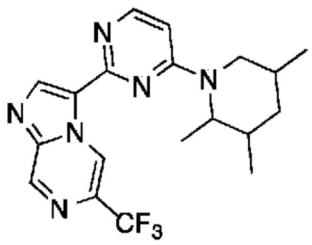
3-(4-(3-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-641;



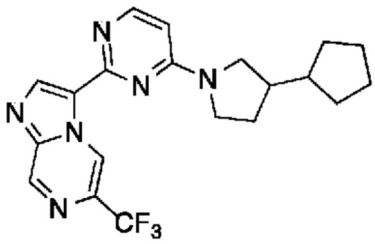
3-(4-(3-(4H-1,2,4-Триазол-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-642;



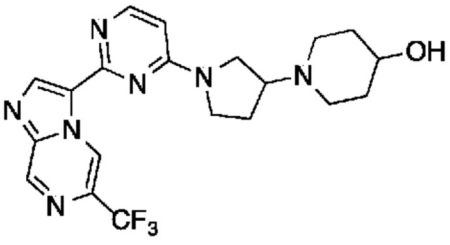
6-(Трифторметил)-3-(4-(2,3,5-триметилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-643;



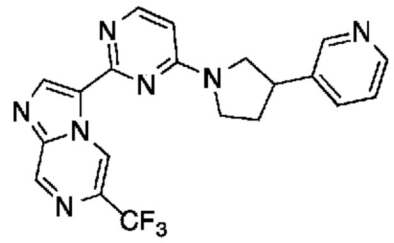
3-(4-(3-Циклопентилпирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-644;



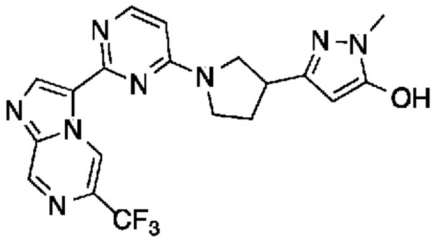
1-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ол IV-645;



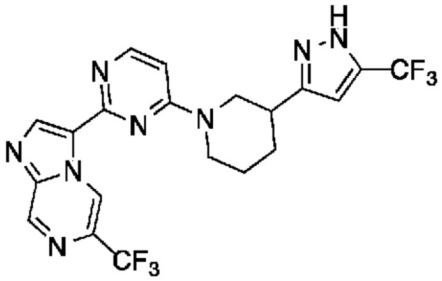
3-(4-(3-(Пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-646;



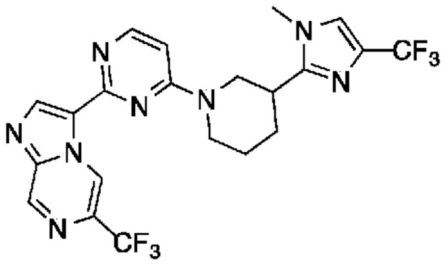
1-Метил-3-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-5-ол IV-647;



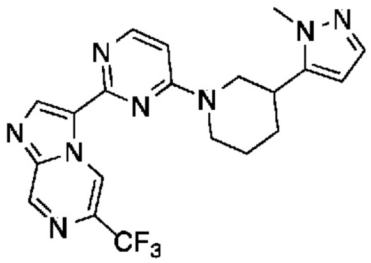
6-(Трифторметил)-3-(4-(3-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-653;



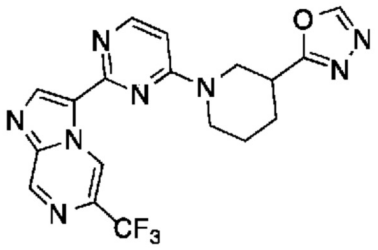
3-(4-(3-(1-Метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-654;



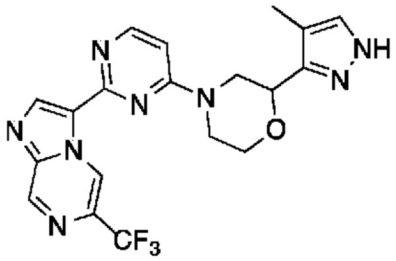
3-(4-(3-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-655;



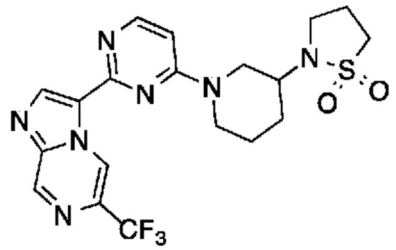
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол IV-656;



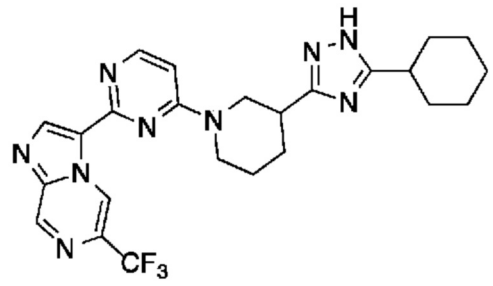
2-(4-Метил-1H-пиразол-3-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-657;



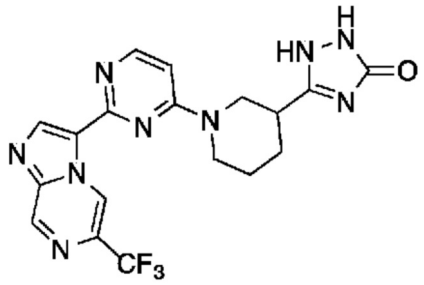
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)изотиазолидин 1,1-диоксид IV-658;



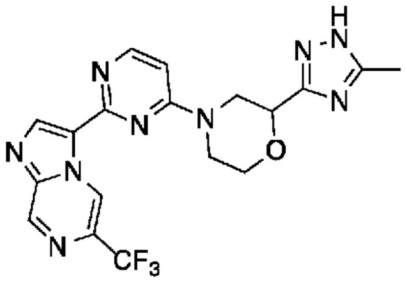
3-(4-(3-(5-Циклогексил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-659;



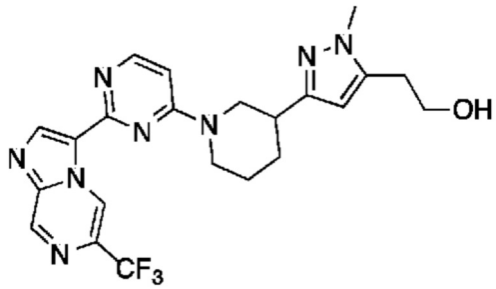
5-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он IV-660;



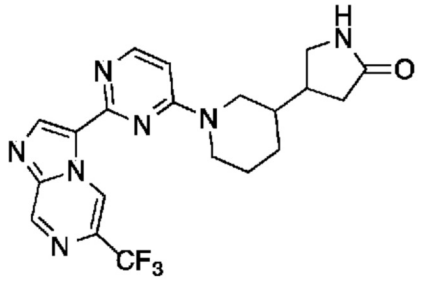
2-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-661;



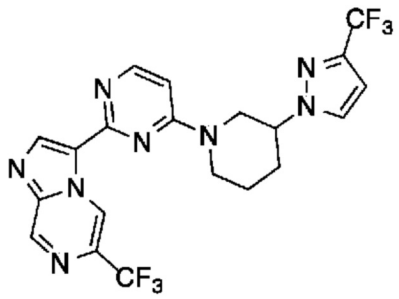
2-(1-Метил-3-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)этан-1-ол IV-662;



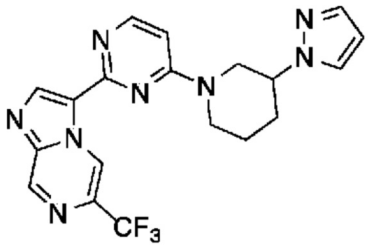
4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пирролидин-2-он IV-663;



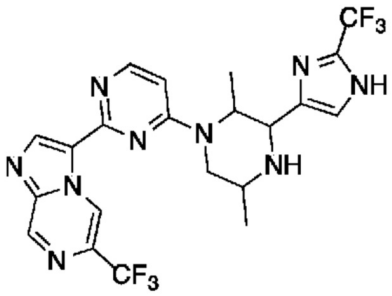
6-(Трифторметил)-3-(4-(3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-664;



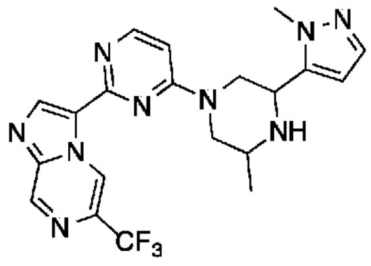
3-(4-(3-(1H-Пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-665;



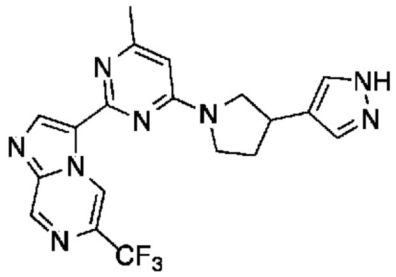
3-(4-(2,5-Диметил-3-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-666;



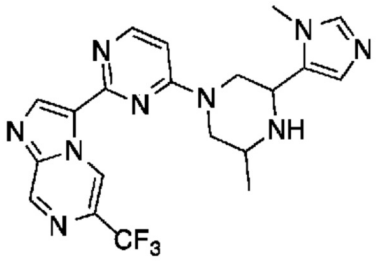
Цис-3-(4-(3-Метил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-667;



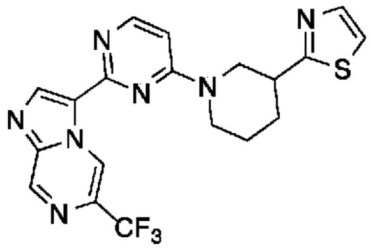
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)-6-метилпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-668;



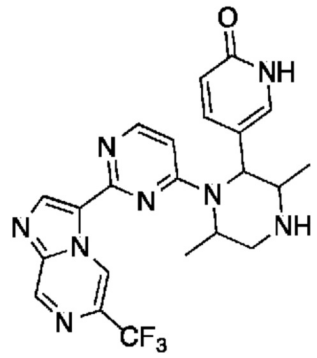
Цис-3-(4-(3-Метил-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-672;



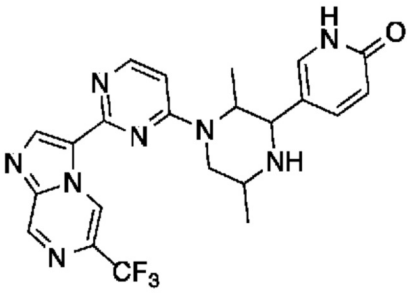
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)тиазол IV-675;



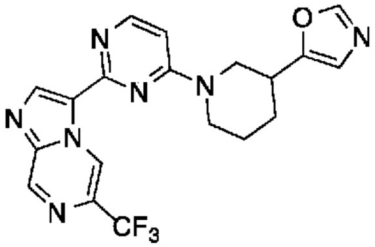
5-(3,6-Диметил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперазин-2-ил)пиридин-2(1H)-он (полностью син-диастереоизомер) IV-676;



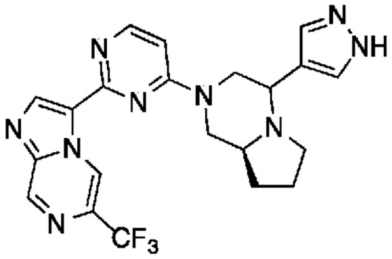
5-(3,6-Диметил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперазин-2-ил)пиридин-2(1H)-он (полностью син-диастереоизомер) IV-677;



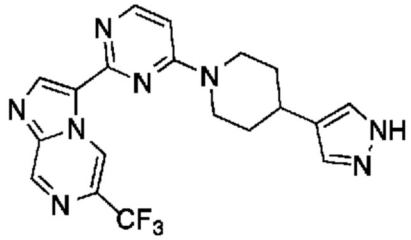
5-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)оксазол IV-678;



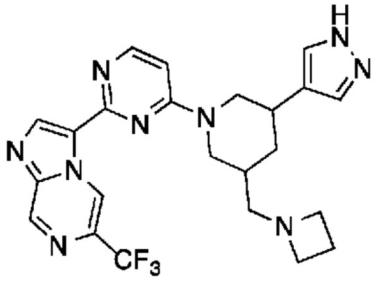
3-(4-((8aS)-4-(1H-Пиразол-4-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-679;



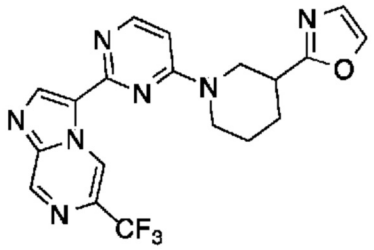
3-(4-(4-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-680;



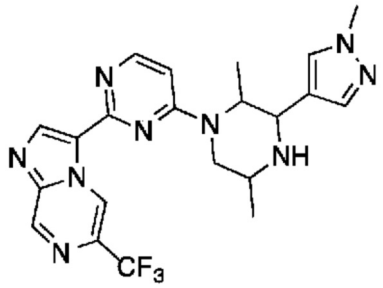
3-(4-(3-(Азетидин-1-илметил)-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-681;



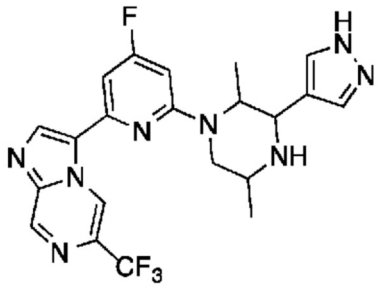
2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)оксазол IV-686;



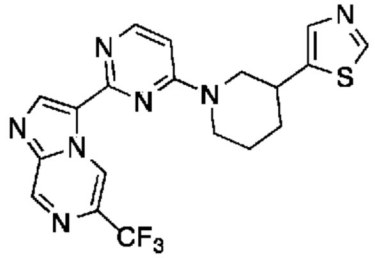
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-687;



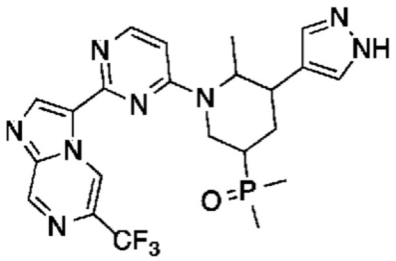
3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-фторпиридин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-690;



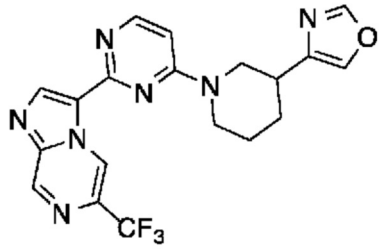
5-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)тиазол IV-691;



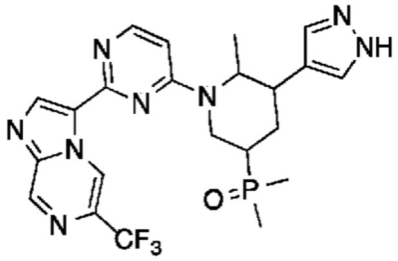
Диметил(6-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)фосфиноксид IV-693;



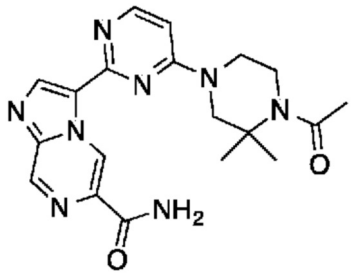
4-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)оксазол IV-694;



Диметил(6-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)фосфиноксид IV-697;

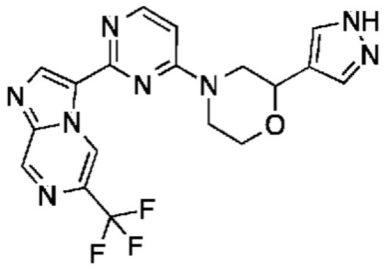


3-(4-(4-Ацетил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-699.

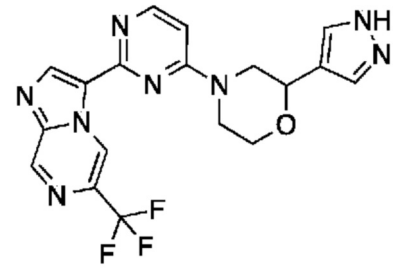


Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 1, и дополнительно очищали с помощью хиральной SFC:

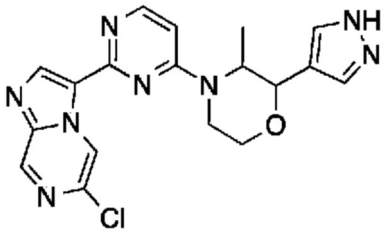
2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-7;



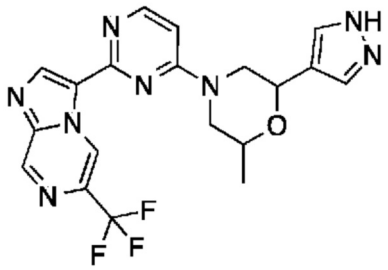
2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-8;



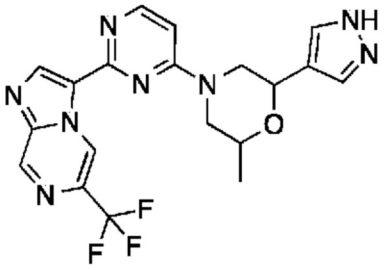
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-9;



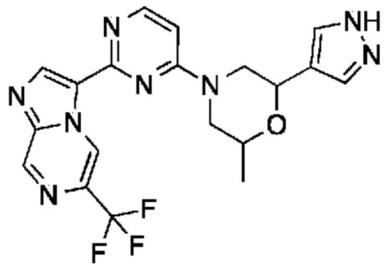
2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-13;



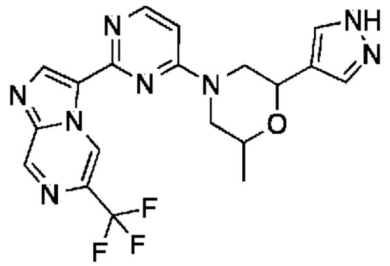
2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-14;



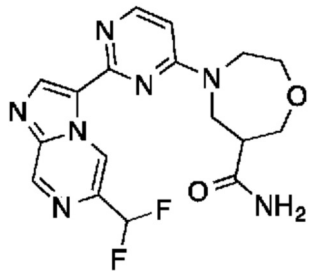
2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-15;



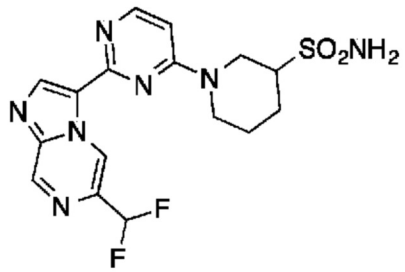
2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-16;



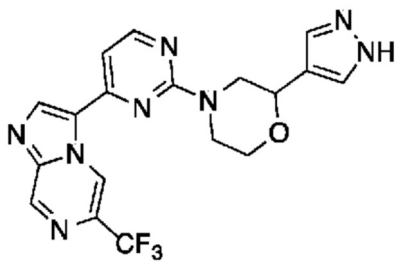
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-карбоксамид IV-128;



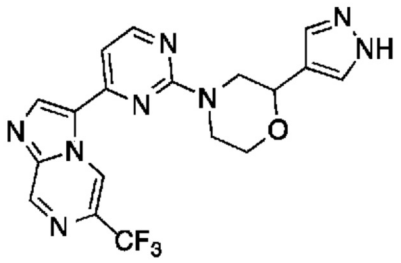
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-сульфонамид IV-177;



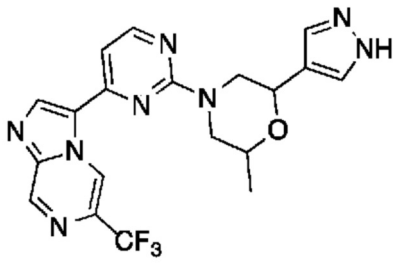
2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-2-ил)морфолин IV-185;



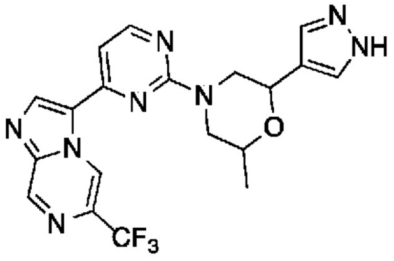
2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-2-ил)морфолин IV-186;



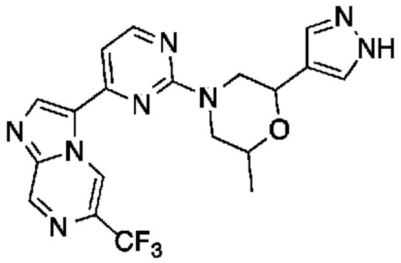
2-Метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил) пиримидин-2-ил)морфолин IV-199;



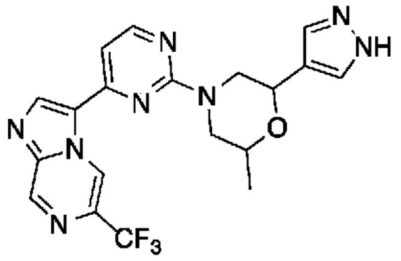
2-Метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил) пиримидин-2-ил)морфолин IV-200;



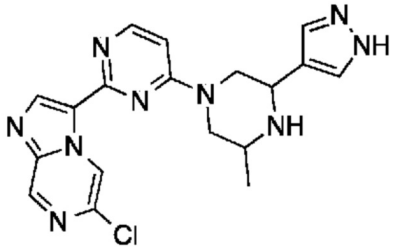
2-Метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил) пиримидин-2-ил)морфолин IV-201;



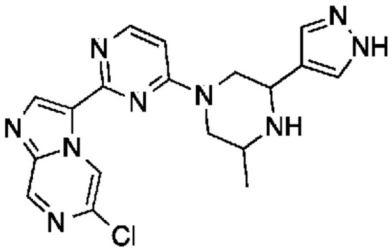
2-Метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-4-(4-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил) пиримидин-2-ил)морфолин IV-202;



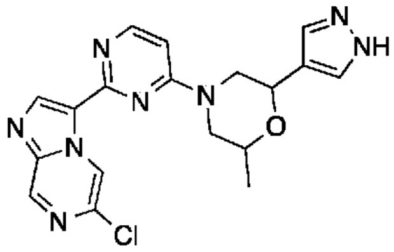
6-Хлор-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-213;



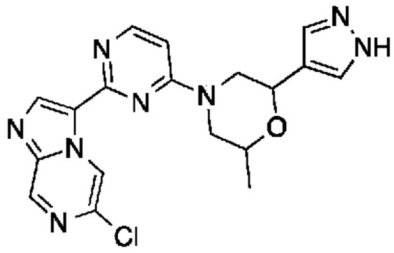
6-Хлор-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-214;



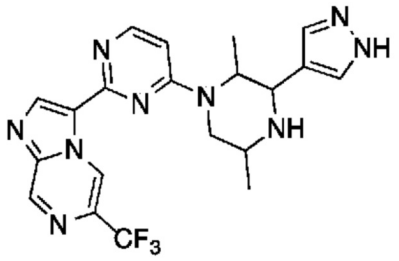
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-216;



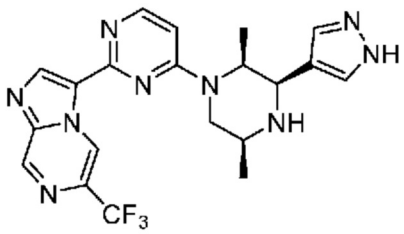
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-217;



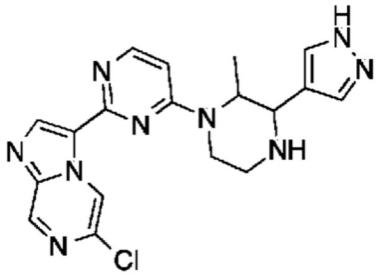
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-223;



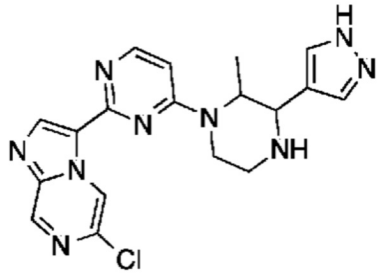
3-(4-((2S,3R,5S)-2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-224;



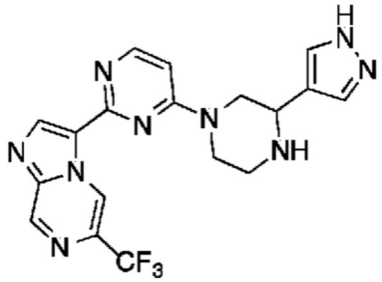
6-Хлор-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-229;



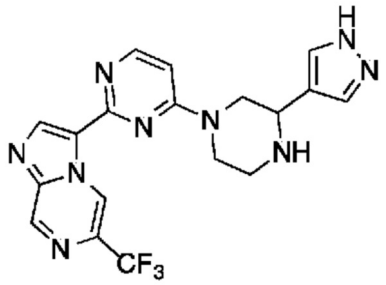
6-Хлор-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-230;



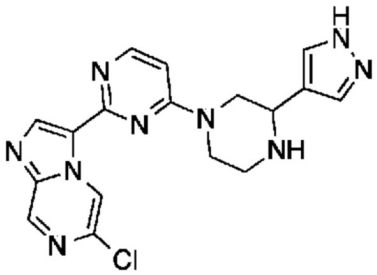
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-231;



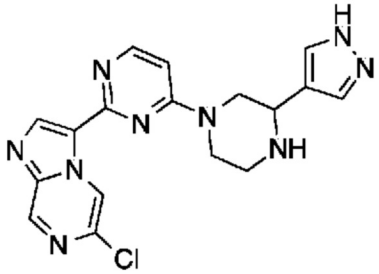
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-232;



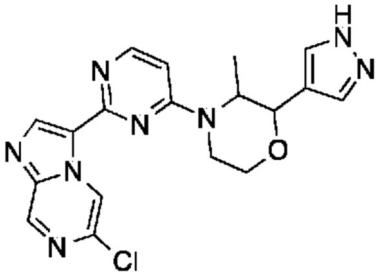
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-a] пиразин IV-237;



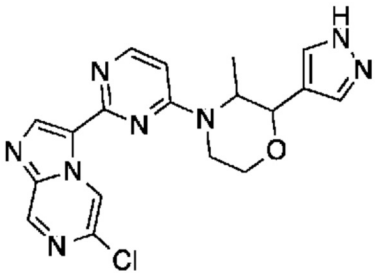
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-a] пиразин IV-238;



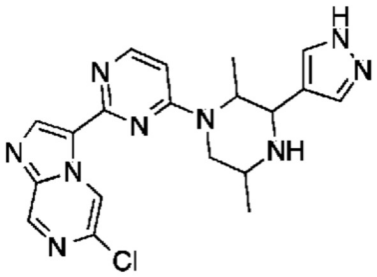
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-244;



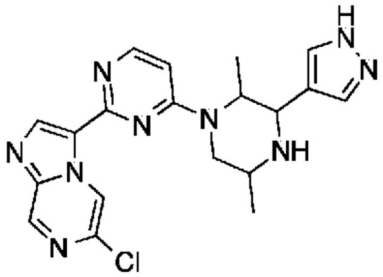
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-245;



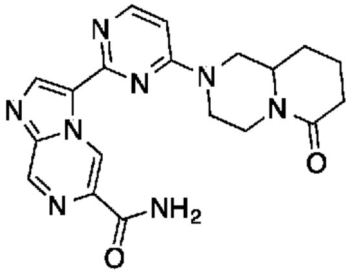
6-Хлор-3-(4-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-246;



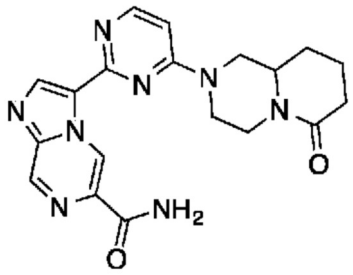
6-Хлор-3-(4-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-247;



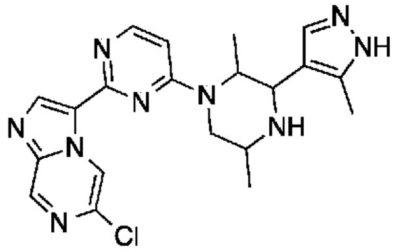
3-(4-(6-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-273;



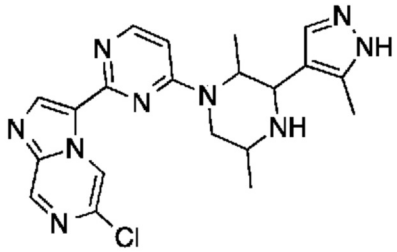
3-(4-(6-Оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-274;



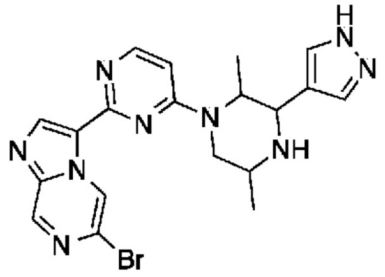
6-Хлор-3-(4-(2,5-диметил-3-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-282;



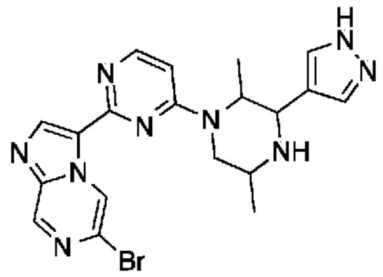
6-Хлор-3-(4-(2,5-диметил-3-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-283;



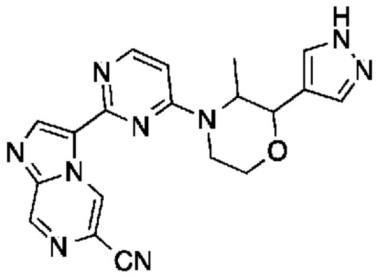
6-Бром-3-(4-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-287;



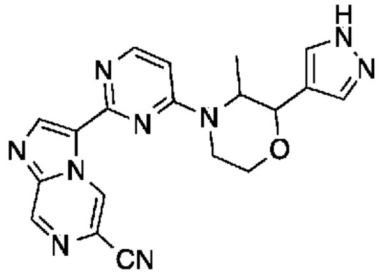
6-Бром-3-(4-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-288;



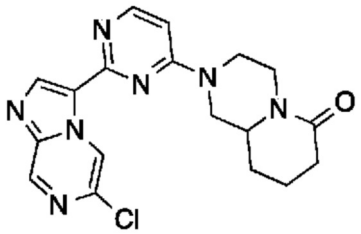
3-(4-(3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-290;



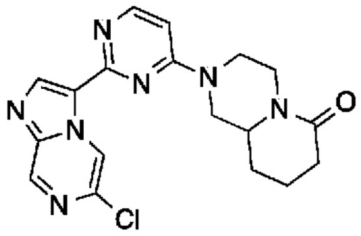
3-(4-(3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолино)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-291;



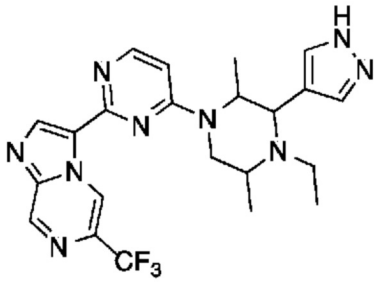
2-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиразин-6-он IV-293;



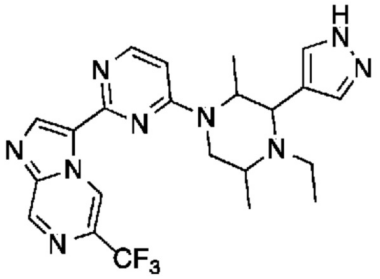
2-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиразин-6-он IV-294;



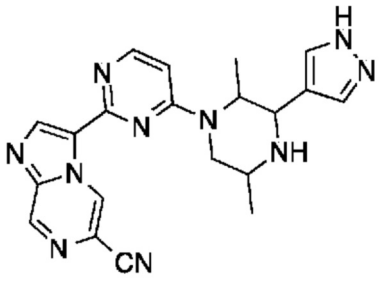
3-(4-(4-Этил-2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-295;



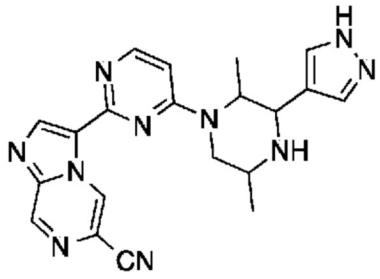
3-(4-(4-Этил-2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-296;



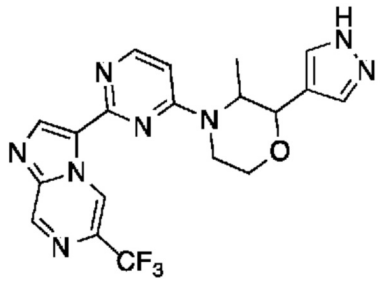
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-313;



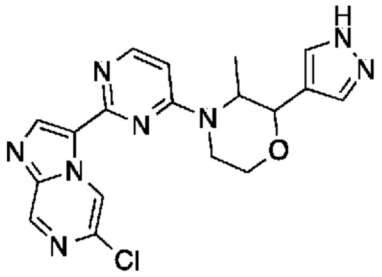
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-314;



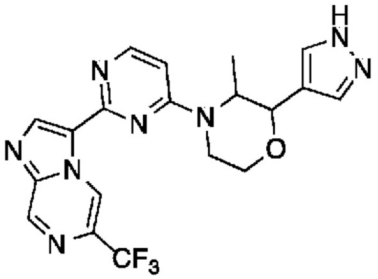
3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-315;



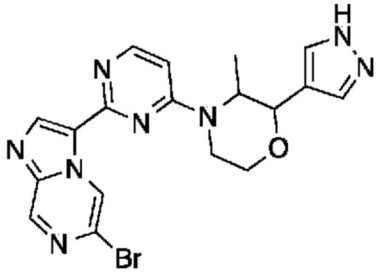
4-(2-(6-Хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-316;



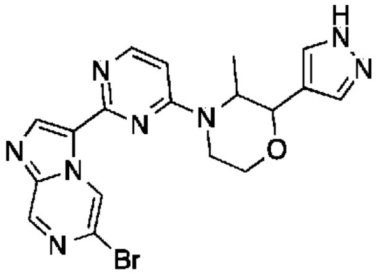
3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-318;



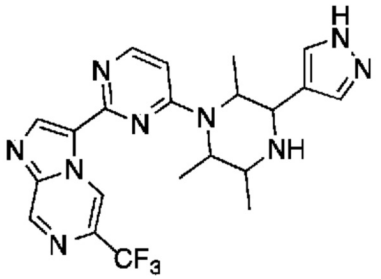
4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-328;



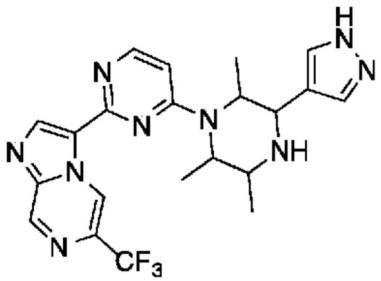
4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин IV-329;



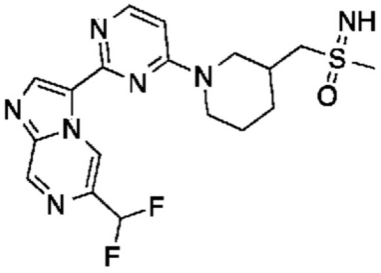
6-(Трифторметил)-3-(4-(2,3,6-триметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-336;



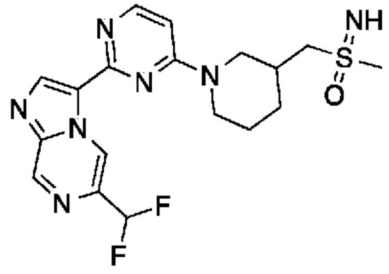
6-(Трифторметил)-3-(4-(2,3,6-триметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-337;



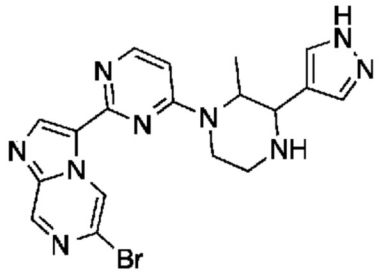
((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон IV-338;



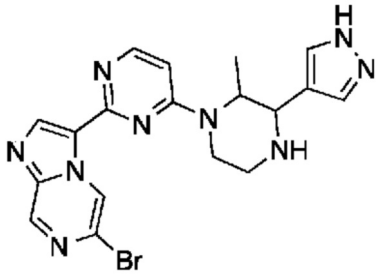
((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон IV-339;



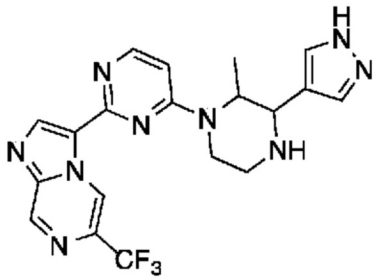
6-Бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-350;



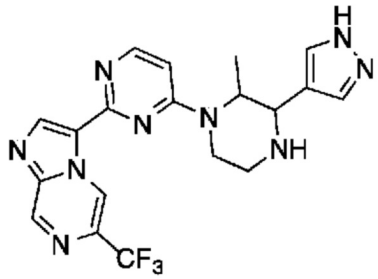
6-Бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-351;



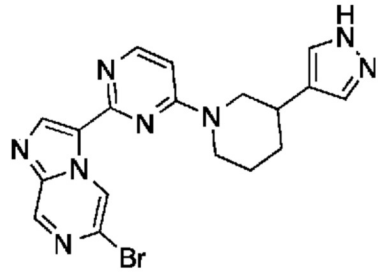
3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-357;



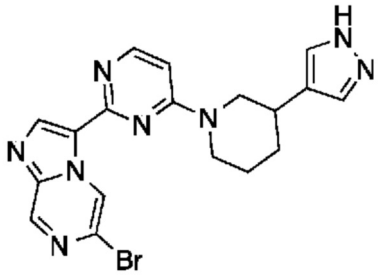
3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-358;



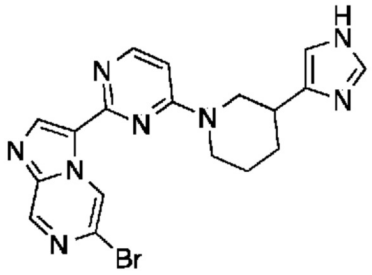
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-360;



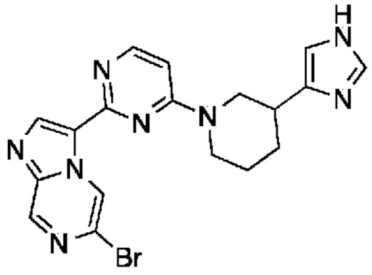
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-361;



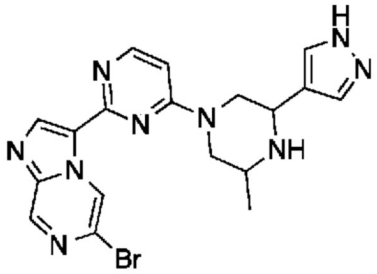
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-362;



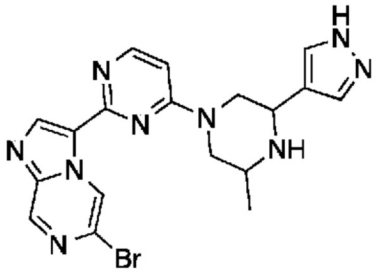
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a] пиразин IV-363;



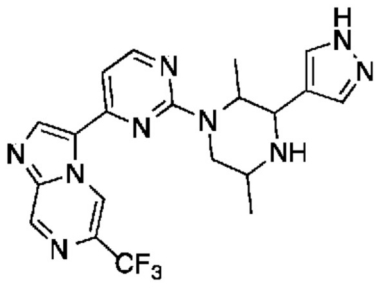
6-Бром-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-364;



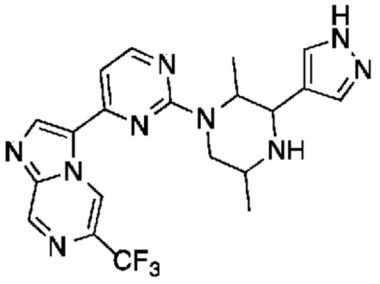
6-Бром-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-365;



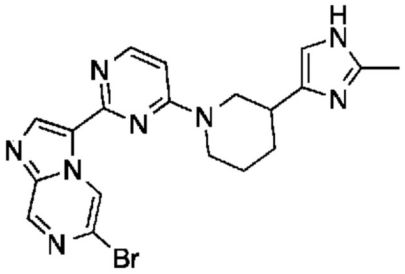
3-(2-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-369;



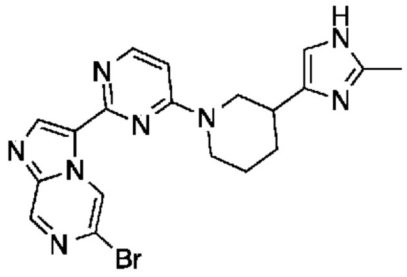
3-(2-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-370;



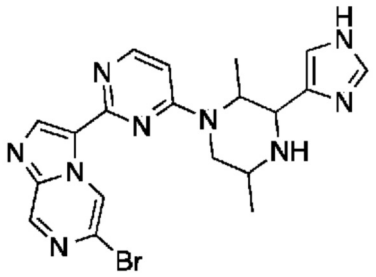
6-Бром-3-(4-(3-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-374;



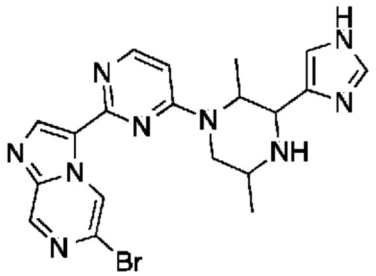
6-Бром-3-(4-(3-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-375;



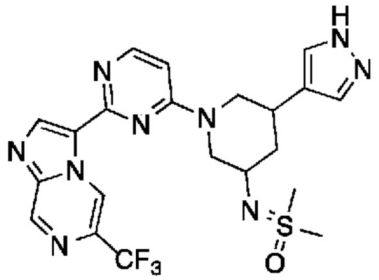
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин IV-376;



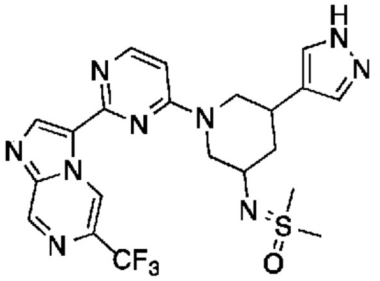
3-(4-(3-(1H-Имидазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-бромимидазо[1,2-a]пиразин IV-377;



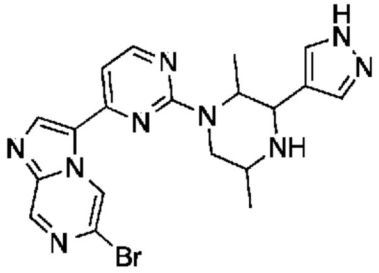
((5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон IV-399;



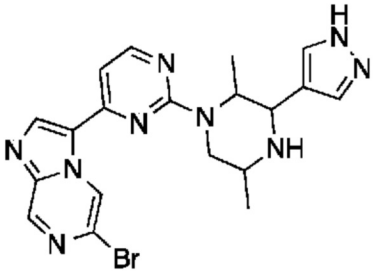
((5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон IV-400;



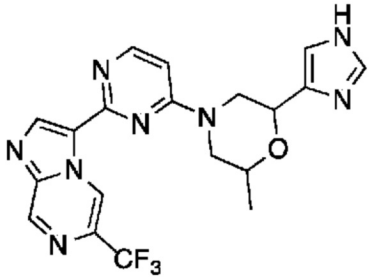
6-Бром-3-(2-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-403;



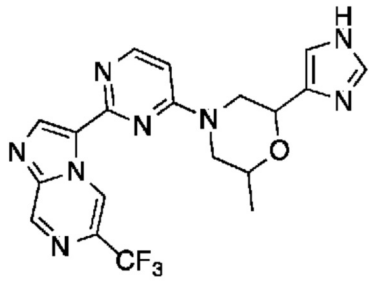
6-Бром-3-(2-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-404;



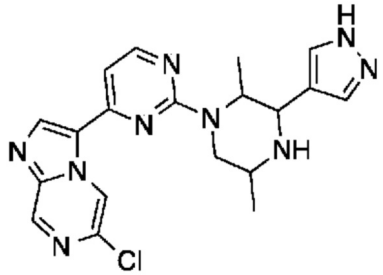
2-(1H-Имидазол-4-ил)-6-метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-405;



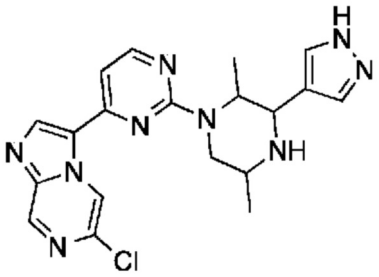
2-(1H-Имидазол-4-ил)-6-метил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-406;



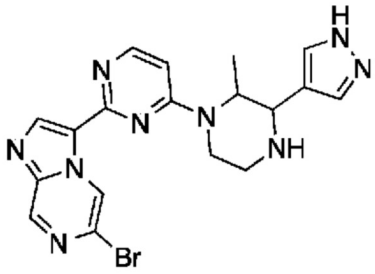
6-Хлор-3-(2-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-407;



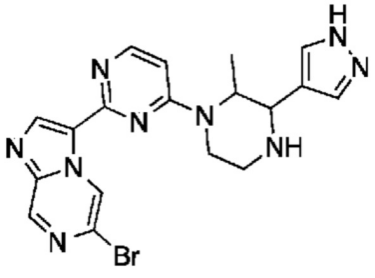
6-Хлор-3-(2-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-408;



6-Бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-413;

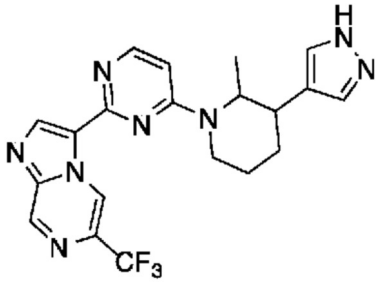


6-Бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-414;

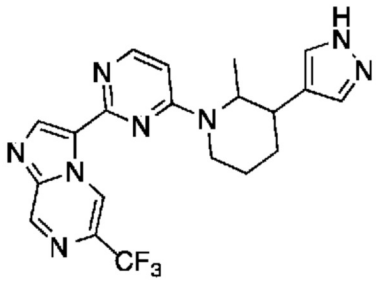


3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)

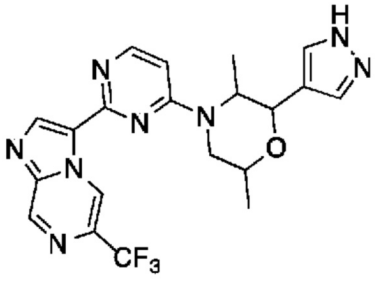
имидазо[1,2-a]пиразин IV-419;



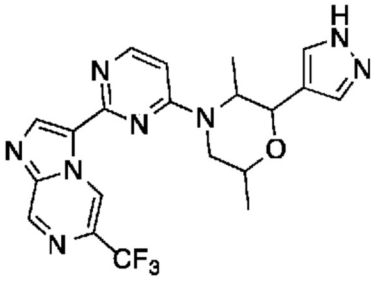
3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-420;



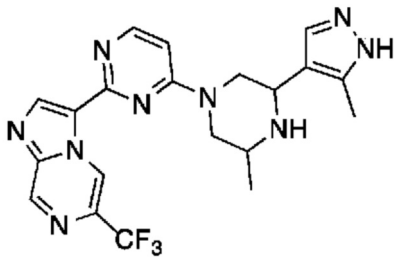
3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-450;



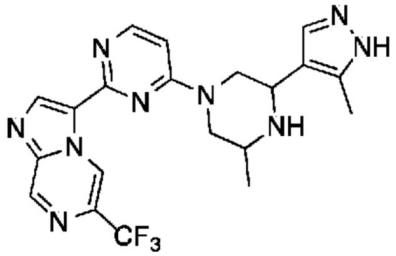
3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)морфолин IV-451;



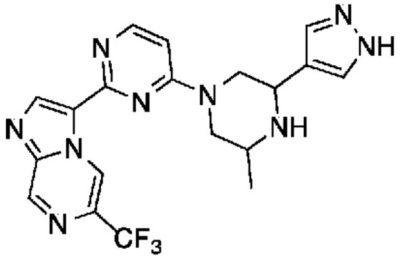
3-(4-(3-Метил-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-458;



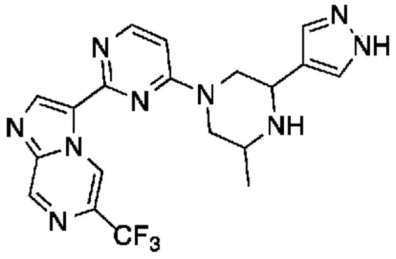
3-(4-(3-Метил-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-459;



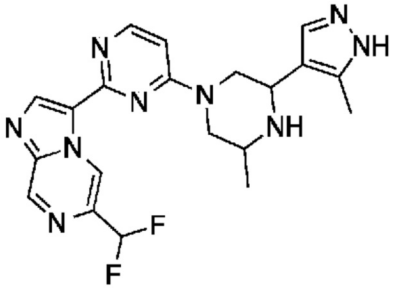
3-(4-(3-Метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-460;



3-(4-(3-Метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-461;

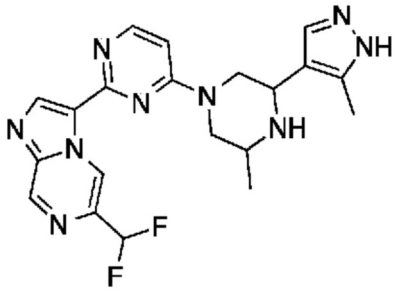


6-(Дифторметил)-3-(4-(3-метил-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-462;

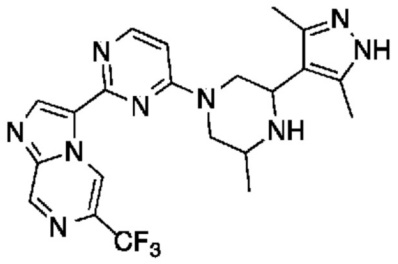


6-(Дифторметил)-3-(4-(3-метил-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)

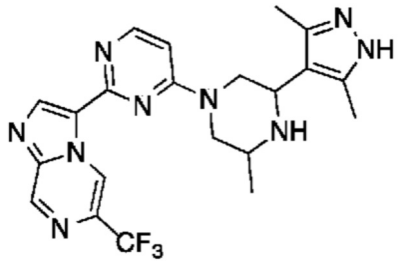
пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-463;



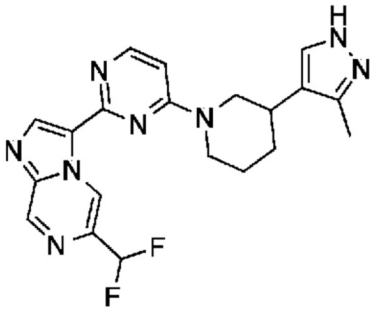
3-(4-(3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-465;



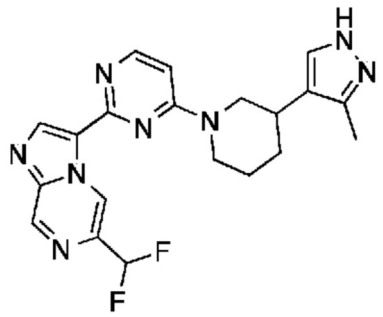
3-(4-(3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-467;



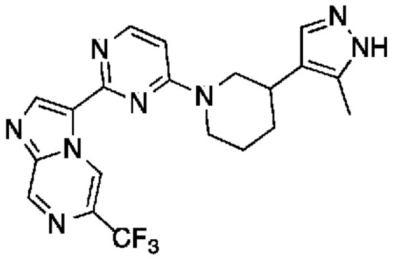
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-468;



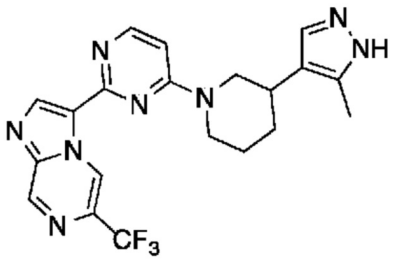
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-469;



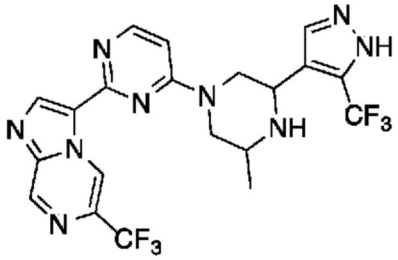
3-(4-(3-(5-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-470;



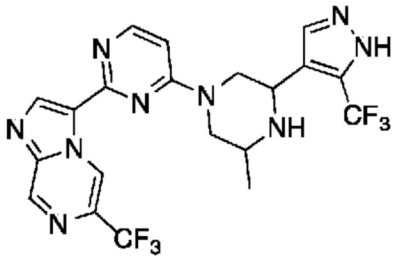
3-(4-(3-(5-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-471;



3-(4-(3-Метил-5-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-474;

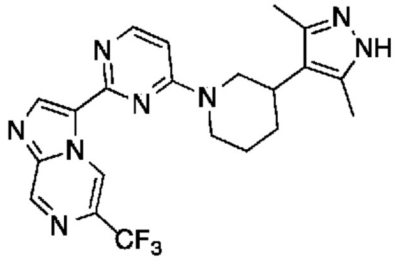


3-(4-(3-Метил-5-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-475;

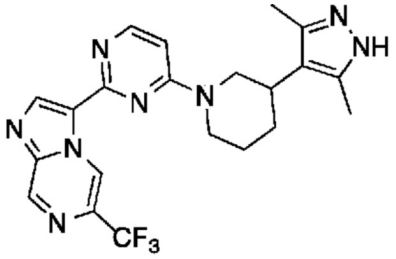


3-(4-(3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-

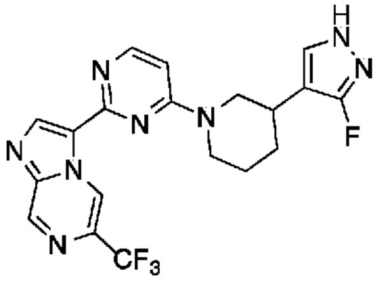
(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-476;



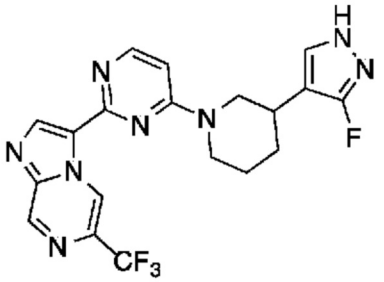
3-(4-(3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-477;



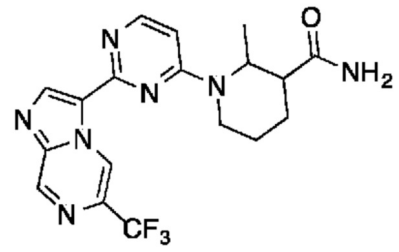
3-(4-(3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-491;



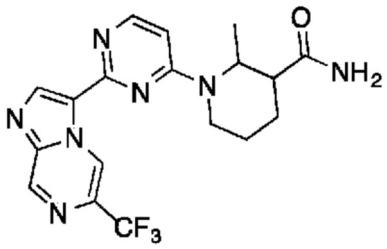
3-(4-(3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-492;



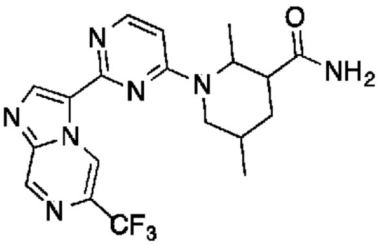
2-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-498;



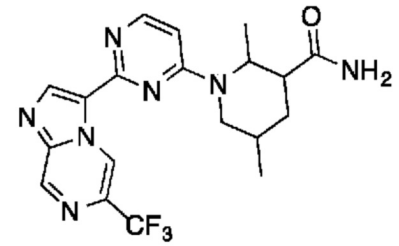
2-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-499;



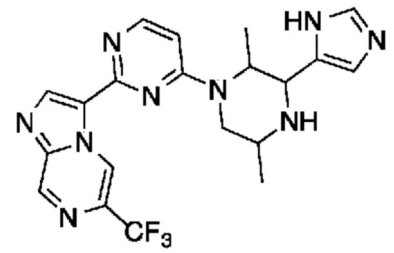
2,5-Диметил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-500;



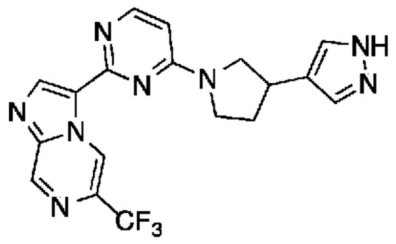
2,5-Диметил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-карбоксамид IV-501;



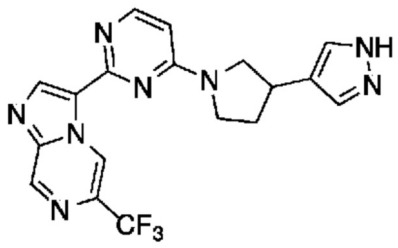
3-(4-(3-(1H-Имидазол-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-538;



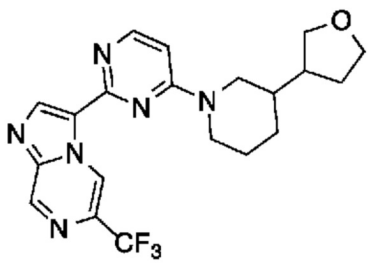
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин I -540;



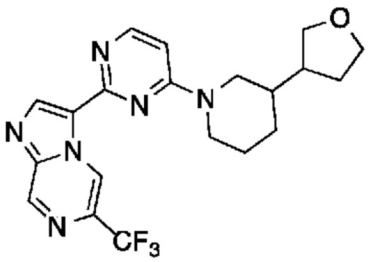
3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-541;



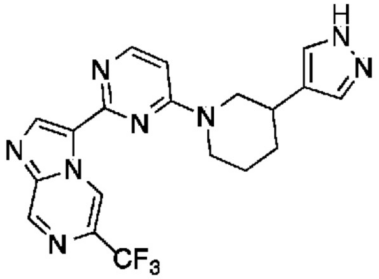
3-(4-(3-(Тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-543;



3-(4-(3-(Тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-544;

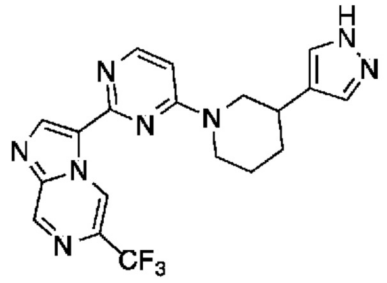


3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-545;

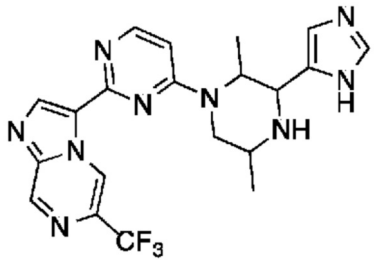


3-(4-(3-(1H-Пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо

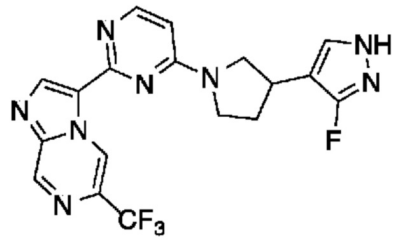
[1,2-a]пиразин IV-546;



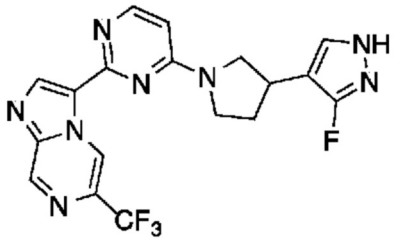
3-(4-(3-(1H-Имидазол-5-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-549;



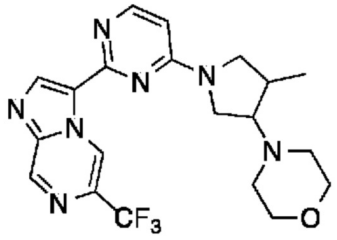
3-(4-(3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-562;



3-(4-(3-(3-Фтор-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-563;

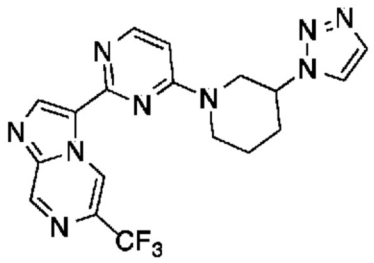


4-(4-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-ил)морфолин IV-569;

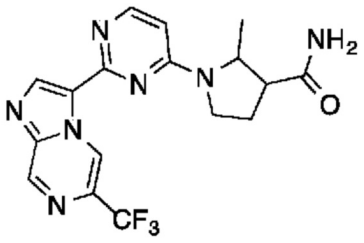


3-(4-(3-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)

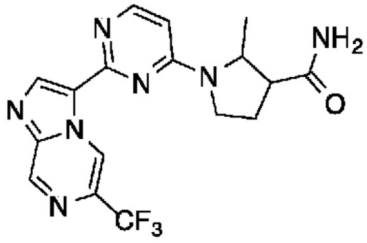
имидазо[1,2-a]пиразин IV-600;



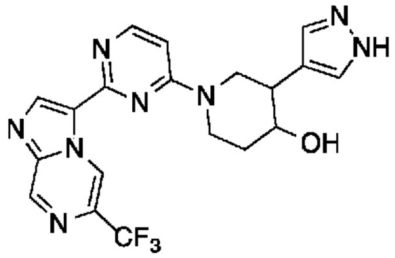
2-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-карбоксамид IV-614;



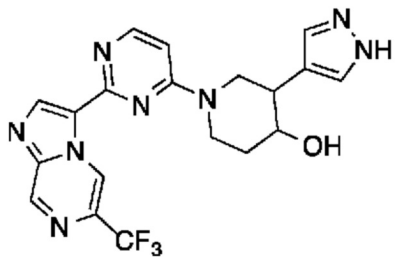
2-Метил-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-карбоксамид IV-615;



3-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол IV-621;

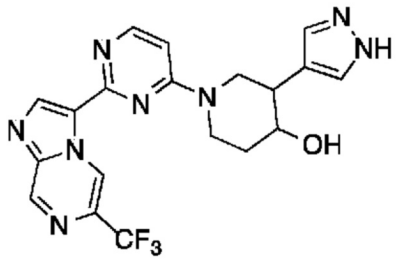


3-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол IV-622;

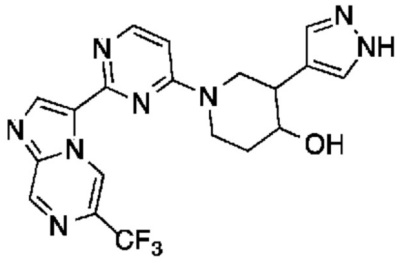


3-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-

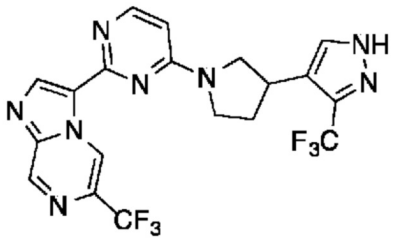
4-ил)пиперидин-4-ол IV-623;



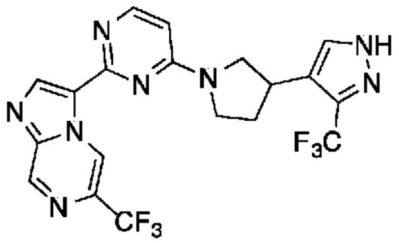
3-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол IV-624;



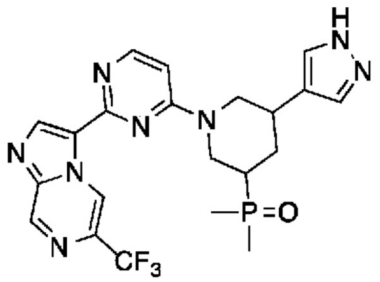
6-(Трифторметил)-3-(4-(3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-628;



6-(Трифторметил)-3-(4-(3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-629;

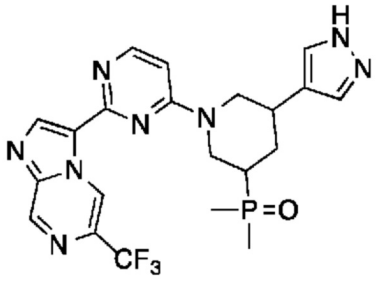


(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид IV-632;

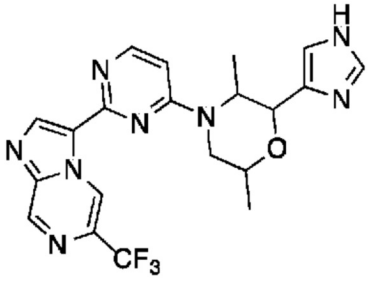


(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-

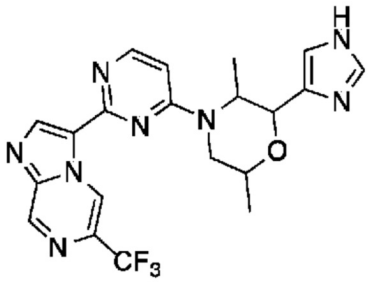
4-ил)пиперидин-3-ил)диметилфосфиноксид IV-633;



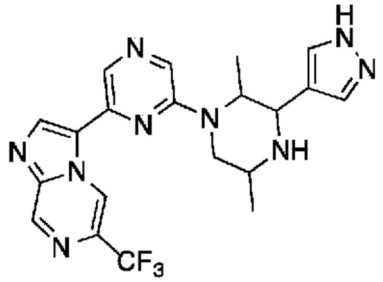
2-(1H-Имидазол-4-ил)-3,6-диметил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-638;



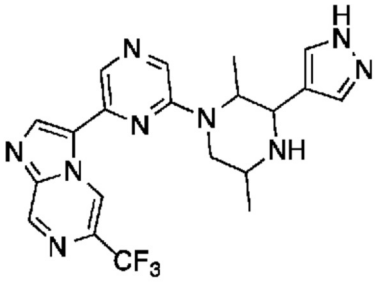
2-(1H-Имидазол-4-ил)-3,6-диметил-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин IV-639;



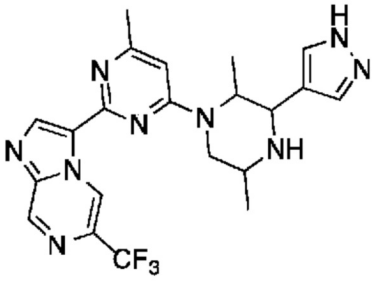
3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-649;



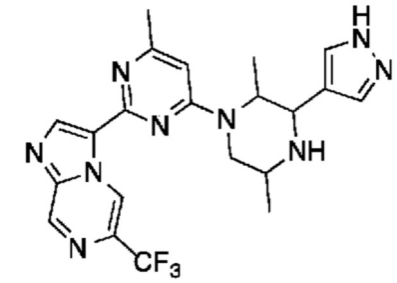
3-(6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-650;



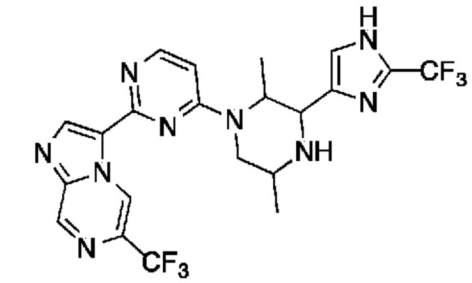
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-669;



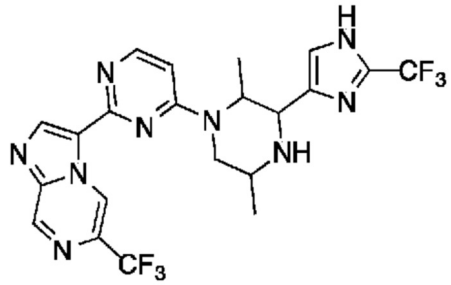
3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-670;



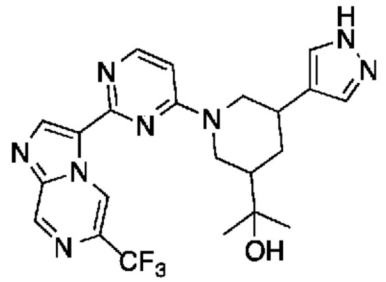
3-(4-(2,5-Диметил-3-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-673;



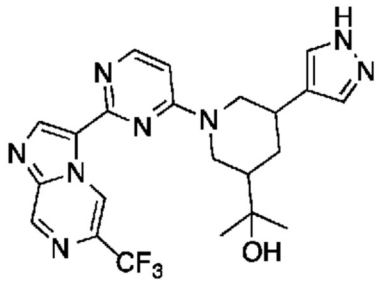
3-(4-(2,5-Диметил-3-(2-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-674;



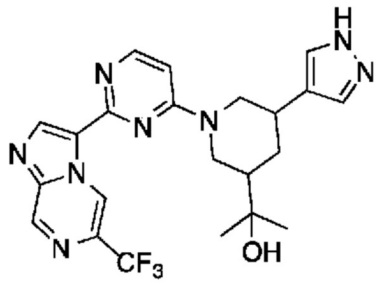
2-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол IV-682;



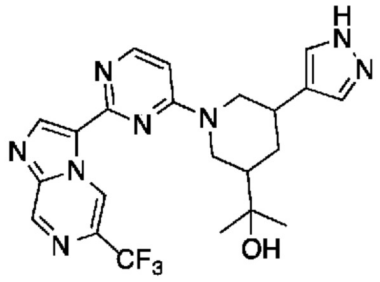
2-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол IV-683;



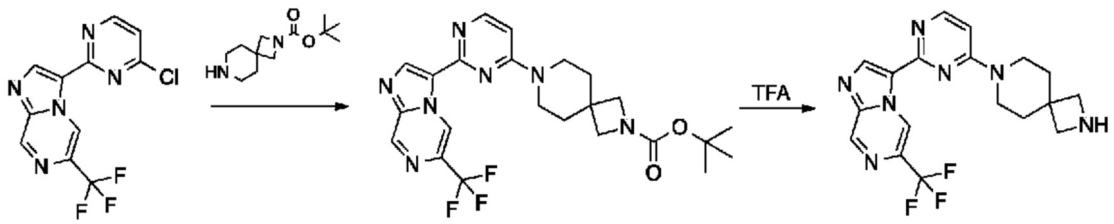
2-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол IV-684;



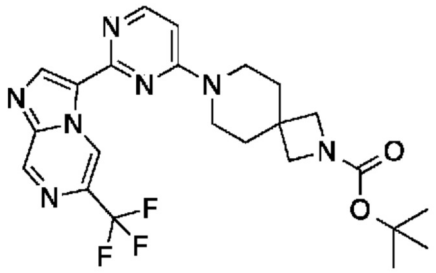
2-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол IV-685;



Пример 76: 3-(4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин, IV-692

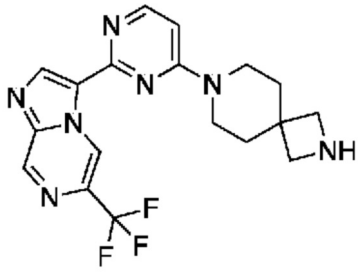


Стадия 1: трет-Бутил 7-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



[001478] 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (125 мг, 0,41 ммоля) растворяли в DMF (3 мл) и добавляли трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (190 мг, 0,84 ммоля) и DIPEA (450 мкл, 2,58 ммоля). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок отфильтровывали и получали трет-бутил 7-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (181 мг, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,65 (br s, 8H), 1,78 (t, J=5,6 Hz, 4H), 1,40 (s, 9H); ES+ [M+H]= 490,0.

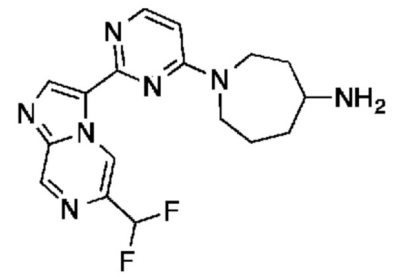
Стадия 2: 3-(4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин



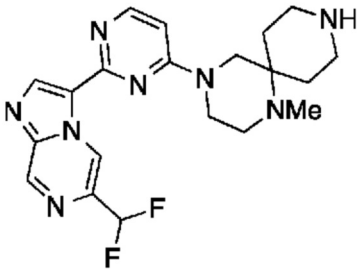
[001479] трет-Бутил 7-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (181 мг, 0,37 ммоля) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь пропускали через картридж SCX-2, промывали метанолом и затем продукт элюировали 2 М метанольным раствором аммиака и после сушки получали 3-(4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-2-ил) -6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (143 мг, 99%); 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,31(br s, 4H) 3,68 (d, J=18,7 Hz, 4H), 1,80 (t, J=5,7 Hz, 4H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) -65,84 (d, J=7,1 Hz); ES+ [M+H]= 390,1.

[001480] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 76:

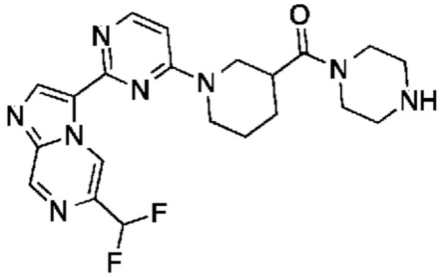
1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)азепан-4-амин IV-118;



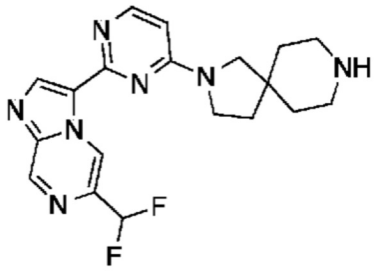
4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1-метил-1,4,9-триазаспиро[5.5]ундекан IV-123;



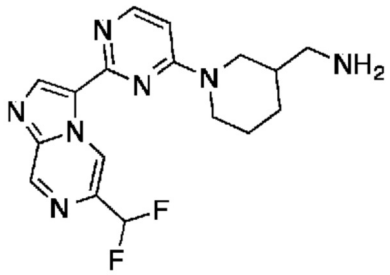
(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)(пиперазин-1-ил)метанон IV-139;



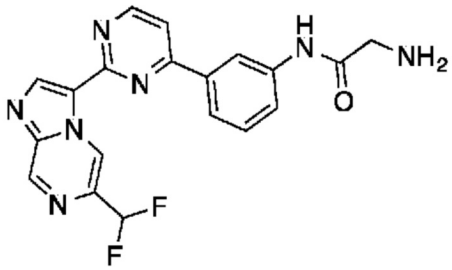
2-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан IV-140;



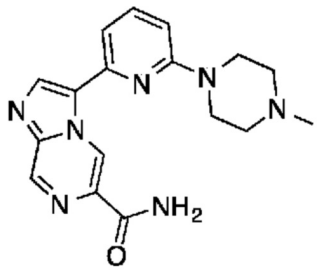
(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанамин IV-143;



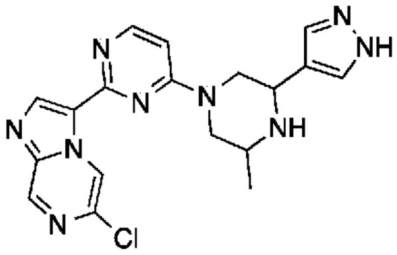
2-Амино-N-(3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил) ацетамид IV-167;



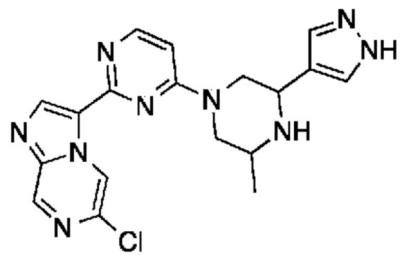
3-(6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-212;



6-Хлор-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-213;

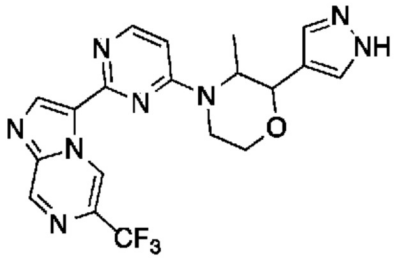


6-Хлор-3-(4-(3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-214;

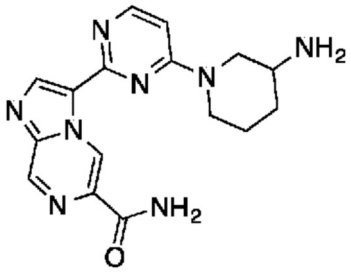


3-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)

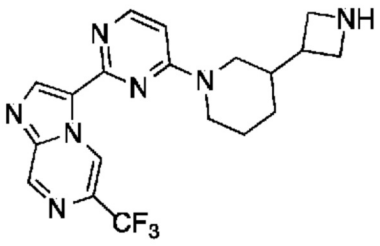
пиримидин-4-ил)морфолин IV-218;



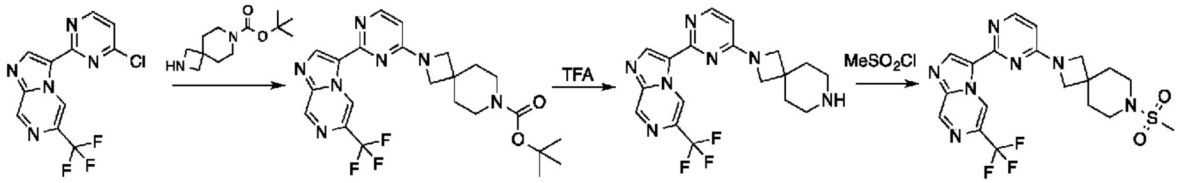
3-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-256;



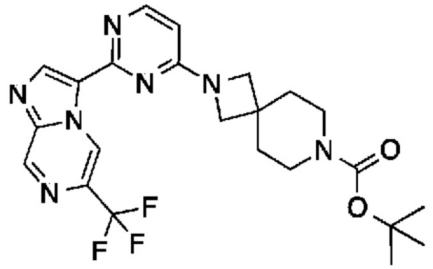
3-(4-(3-(Азетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин IV-696;



Пример 77: 3-(4-(7-(Метилсульфонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-698



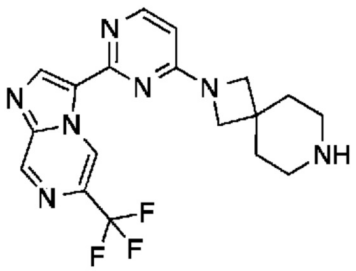
Стадия 1: трет-Бутил-2-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[001481] DIPEA (450 мкл, 2,58 ммоля) добавляли к раствору 3-(4-хлорпиримидин-2-

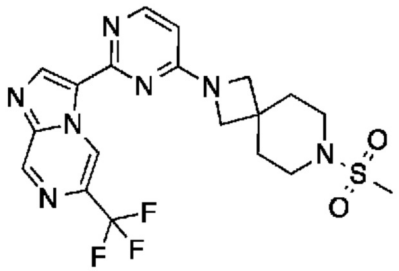
ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (125 мг, 0,417 ммоля) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (гидрохлорида) (160 мг, 0,609 ммоля) в DMF (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали, добавляли воду и полученный осадок отфильтровывали и сушили и получали трет-бутил-2-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (187 мг, 91%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,76 (t, J=5,5 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,26 (q, J=7,2 Hz, 2H); ES+ [M+H] = 490,1.

Стадия 2: 3-(4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



[001482] К раствору трет-бутил-2-[2-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (187 мг, 0,38 ммоля) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоля). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем пропускали через картридж SCX-2, продукт элюировали 2 M метанольным раствором аммиака. Аммиачные промывочные растворы концентрировали в вакууме и получали 3-(4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (73,4 мг, 47%); ES+ [M+H] = 390,0

Стадия 3: 3-(4-(7-(Метилсульфонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин

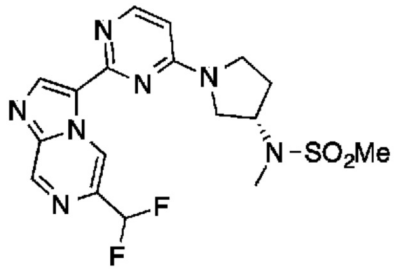


[001483] 3-[4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (20 мг, 0,048 ммоля) и DIPEA (26 мкл, 0,15 ммоля) смешивали в DCM (1 мл) и добавляли метансульфонилхлорид (4 мкл, 0,052 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, разбавляли с помощью DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (×3) и объединенные органические вещества пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-15% MeOH в DCM в градиентном режиме) давала 3-(4-(7-(метилсульфонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (12,4 мг, 54%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

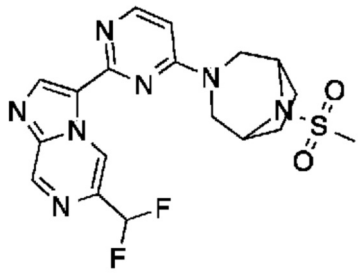
10,35 (dt, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,92 (t, J=5,5 Hz, 4H); ES+ [M+H]= 468,0.

[001484] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 77:

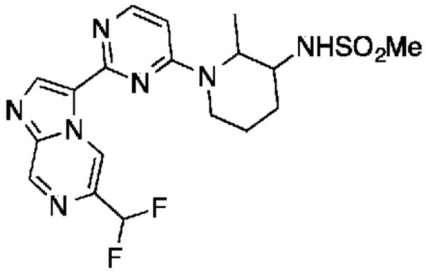
(S)-N-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид IV-125;



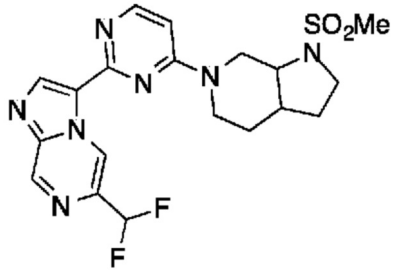
6-(Дифторметил)-3-(4-(8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-126;



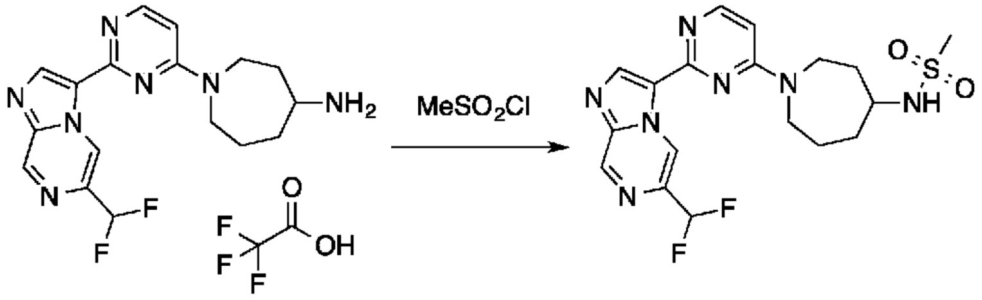
N-(1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид IV-127;



6-(Дифторметил)-3-(4-(1-(метилсульфонил)октагидро-6H-пирроло[2,3-c]пиридин-6-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-144.



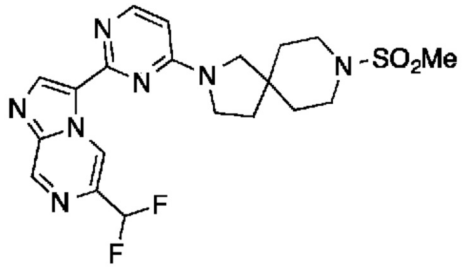
Пример 78: N-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) азепан-4-ил)метансульфонамид, IV-124



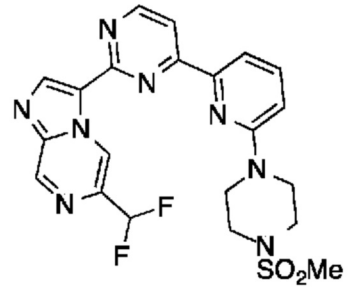
[001485] 1-[2-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил]азепан-4-аминтрифторацетат (20 мг, 0,0312 ммоля) растворяли в DCM (1 мл). Добавляли DIPEA (20,3 мг, 27 мкл, 0,16 ммоля), затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (5 мкл, 0,0628 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем растворители удаляли и остаток сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) азепан-4-ил)метансульфонамид (4,4 мг, 32%); ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 9,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 9,37-9,32 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,07 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H); ES+ [M+H]= 438,6.

[001486] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 78:

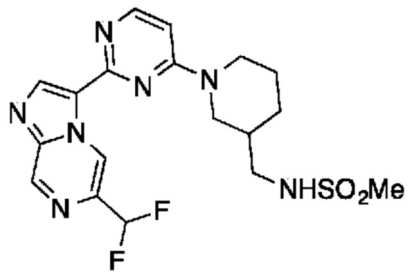
2-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-(метилсульфонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан IV-145;



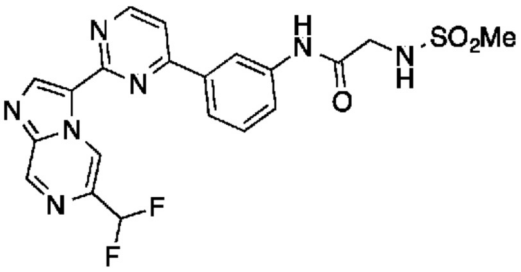
6-(Дифторметил)-3-(4-(6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-151;



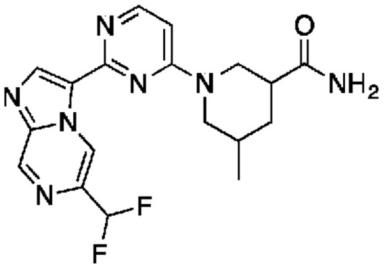
N-((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид IV-152;



N-(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)-2-(метилсульфонамидо)ацетамид IV-173.

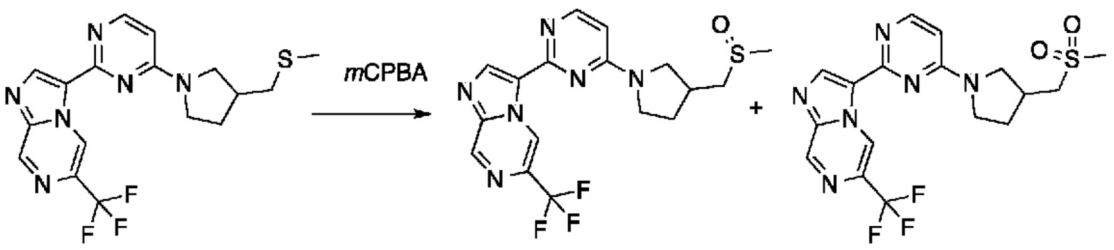


Пример 79: 1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксамид, IV-107



[001487] Раствор метил-1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилата (42 мг, 0,10 ммоля) и гидроксида аммония (610 мг, 678 мкл, 5,22 ммоля) в NMP (0,2 мл) перемешивали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 3 дней. Смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (0,6 мг, 1%); ES+ [M+H]= 388,3.

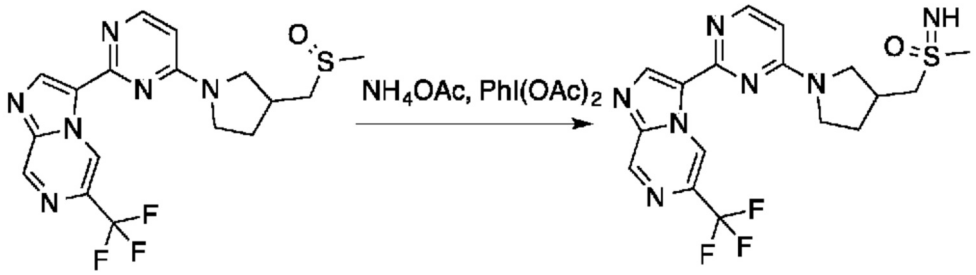
Пример 80: 3-(4-(3-((Метилсульфинил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин и 3-(4-(3-((метилсульфонил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-603 и IV-604



[001488] 3-(4-(3-((Метилтио)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (40 мг, 0,10 ммоля) растворяли в DCM (3 мл) и

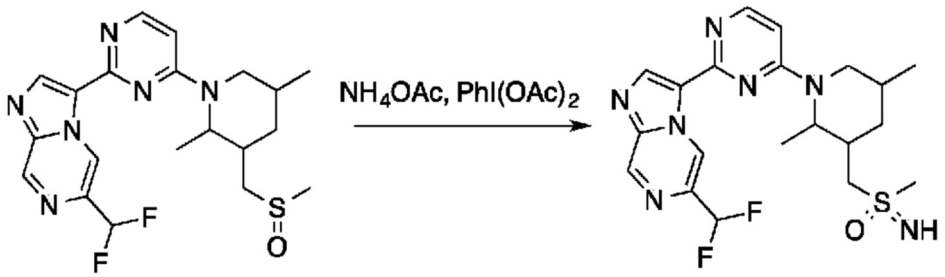
раствор охлаждали до 0°C. Порциями добавляли м-CPBA (28 мг, 0,11 ммоля) в течение 5 мин и сразу после завершения добавления реакцию останавливали тиосульфатом натрия (2 мл). После перемешивания в течение 5 мин смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) давала: 3-(4-(3-((метилсульфинил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (24 мг, 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,40 (s, 1H), 9,10 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,38 (dd, J=6,2, 4,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J=91,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,95 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 1,92 (s, 1H); ES+ [M+H]= 411,0; и 3-(4-(3-((метилсульфонил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (4 мг, 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J=30,4 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (d, J=12,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J=82,8 Hz, 1H), 3,79-3,60 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,51-3,36 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,92 (d, J=12,3 Hz, 1H); ES+ [M+H]= 427,1.

Пример 81: Имино(метил)((1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)-λ6-сульфанон, IV-607



[001489] 3-(4-(3-((Метилсульфинил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (16 мг, 0,039 ммоля), карбамат аммония (13 мг, 0,17 ммоля) и (диацетоксийодо)бензол (38 мг, 0,12 ммоля) растворяли в метаноле (400 мкл) и DCM (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в открытой колбе в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали имино(метил)((1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)-λ6-сульфанон (9 мг, 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,29 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 4,10 (d, J=111,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,04 (dd, J=17,6, 9,7 Hz, 1H); ES+ [M+H]= 426,1.

Пример 82: ((1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон, IV-366, IV-367 и IV-368



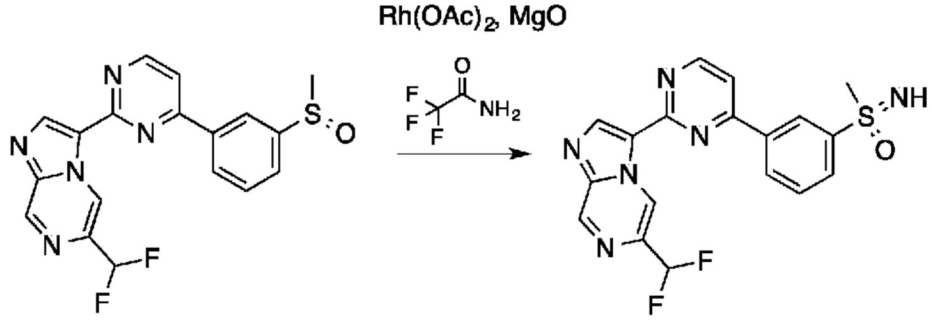
[001490] 6-(Дифторметил)-3-(4-(2,5-диметил-3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (130 мг, 0,30 ммоля), карбамат аммония (94 мг, 1,20 ммоля) и(диацетоксийодо)бензол (293 мг, 0,91 ммоля) растворяли в MeOH (600 мкл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в открытой колбе в течение 1 ч. Неочищенную смесь разбавляли с помощью DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента). Дополнительная очистка с помощью SFC давала:

((1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон IV-366 (7,5 мг, 5%); ES+ [M+H]= 450,1.

[((1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон IV-367 (8,5 мг, 6%); ES+ [M+H]= 450,1.

((1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон IV-368 (11,9 мг, 8%); ES+ [M+H]= 450,1.

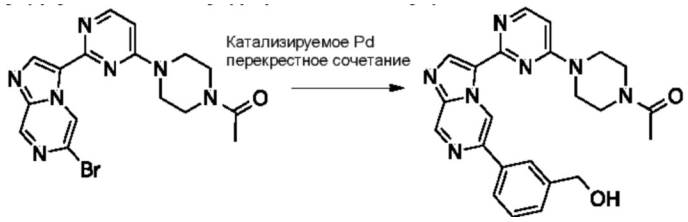
Пример 83: (3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон, IV-79



[001491] (Диацетоксийодо)бензол (51,4 мг, 0,16 ммоля) добавляли к раствору 6-(дифторметил)-3-(4-(3-((метилсульфинил)метил)фенил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (41 мг, 0,11 ммоля), MgO (17,2 мг, 0,43 ммоля), диацетоксиродия (1,2 мг, 0,005 ммоля) в DCM (3 мл). 2,2,2-Трифторацетамид (24,1 мг, 0,21 ммоля) добавляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После дополнительного добавления MgO (17,2 мг, 0,43 ммоля), диацетоксиродия (1,2 мг, 0,005 ммоля), (диацетоксийодо)бензола (51,4 мг, 0,16 ммоля) и 2,2,2-трифторацетамида (24,1 мг, 0,21 ммоля) реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение еще 18 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и трифторацетамидную защитную группу удаляли путем выдерживании в основном

растворителе, и получали (3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон (0,6 мг, 1%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,41 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,14 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 8,61 (dt, J=7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 2H), 7,88 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J= 54,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,22 (d, J=1,1 Hz, 3H); ES+ [M+H]= 401,3.

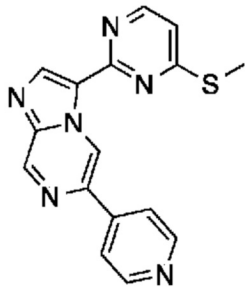
Пример 84: 1-(4-(2-(6-(3-(Гидроксиметил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он, IV-308



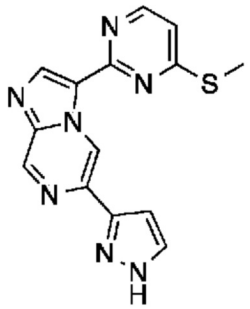
[001492] 1-(4-(2-(6-Бромимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (15 мг, 0,04 ммоля), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (2,2 мг, 0,002 ммоля), водный раствор Na_2CO_3 (28 мкл 2 М, 0,06 ммоля) и [3-(гидроксиметил)фенил] бороновую кислоту (6,8 мг, 0,04 ммоля) объединяли в NMP (1 мл) и нагревали при 140°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Смесь разбавляли с помощью DMSO (2 мл) и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 1-(4-(2-(6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он в виде почти белого твердого вещества (4,7 мг, 29%); ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 10,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (dt, J=7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (dt, J=7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,91 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,83-3,71 (m, 7H), 3,33 (p, J=1,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H); ES+ [M+H]= 430,0

[001493] Следующие промежуточные продукты получали по методологии, аналогичной описанной в примере 84:

3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)-6-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;

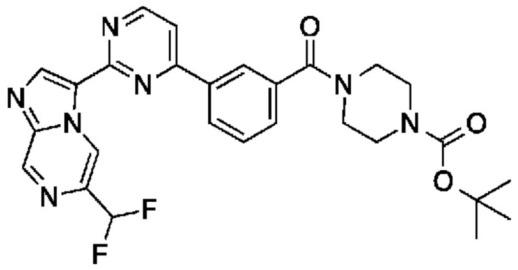


3-(4-(Метилтио)пиримидин-2-ил)-6-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин;

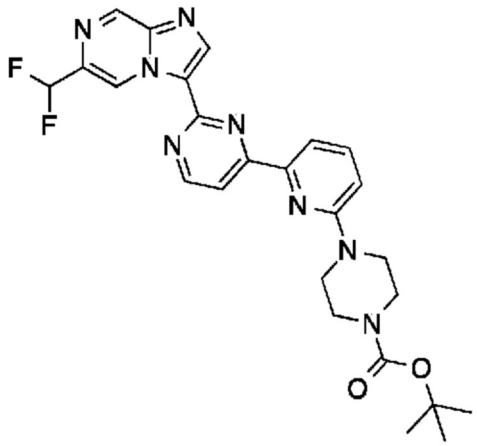


трет-Бутил-4-(3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)

бензоил)пиперазин-1-карбоксилат;

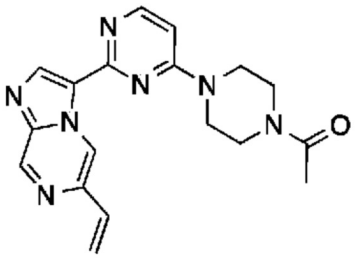


трет-бутил-4-(6-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

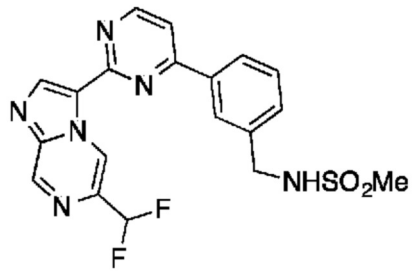


Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 84:

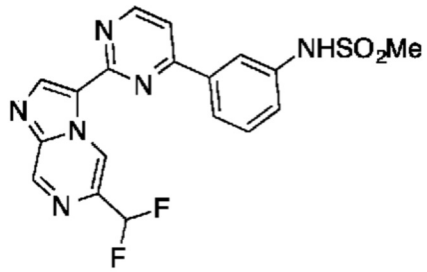
1-(4-(2-(6-Винилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-37;



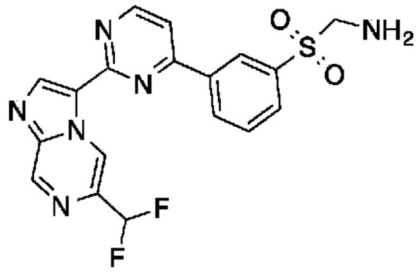
N-(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензил) метансульфонамид IV-146;



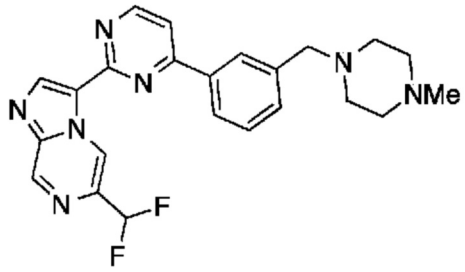
N-(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил) метансульфонамид IV-147;



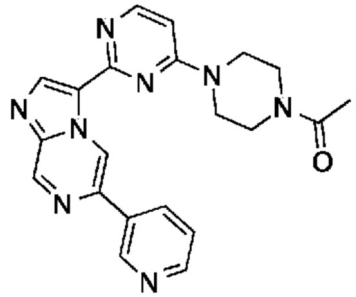
((3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)сульфонил) метанамин IV-148;



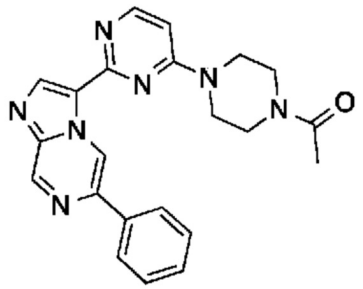
6-(Дифторметил)-3-(4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-166;



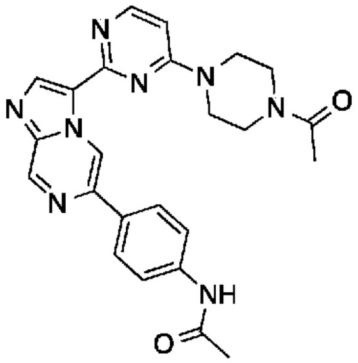
1-(4-(2-(6-(Пиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-289;



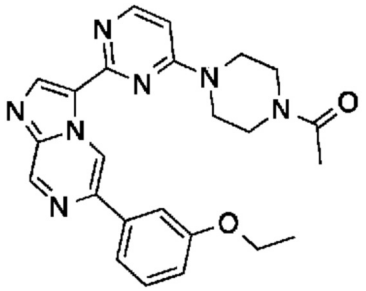
1-(4-(2-(6-Фенилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-297;



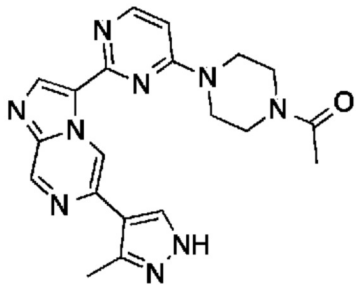
N-(4-(3-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил) фенил)ацетамид IV-298;



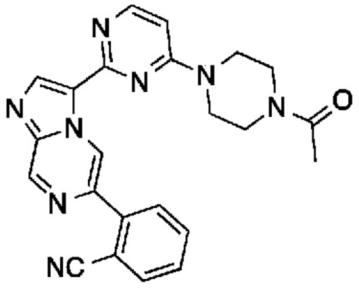
1-(4-(2-(6-(3-Этоксифенил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-299;



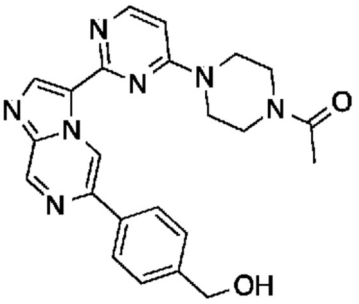
1-(4-(2-(6-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-300;



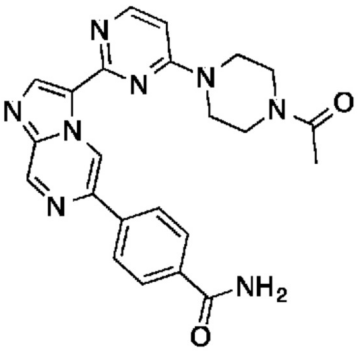
2-(3-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил) бензонитрил IV-301;



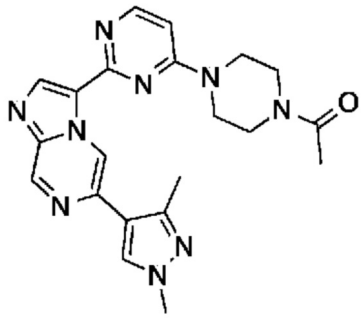
1-(4-(2-(6-(4-(Гидроксиметил)фенил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-302;



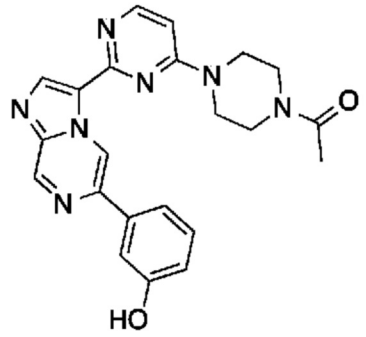
4-(3-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)бензамид IV-303;



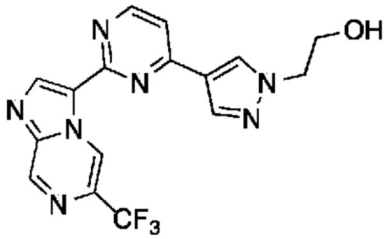
1-(4-(2-(6-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-307;



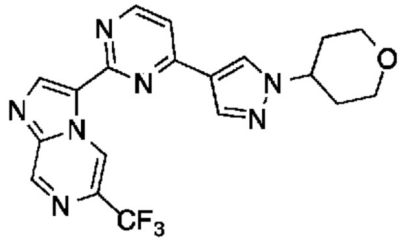
1-(4-(2-(6-(3-Гидроксифенил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он IV-309;



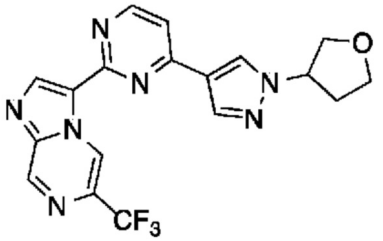
2-(4-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол IV-431;



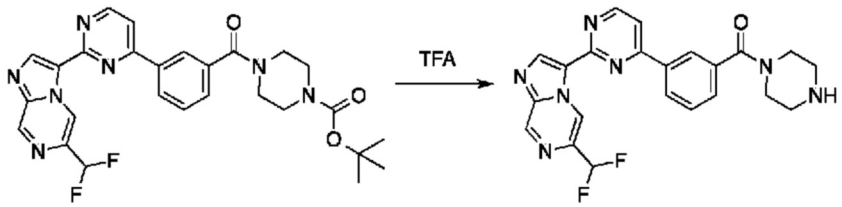
3-(4-(1-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-448;



3-(4-(1-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-449.



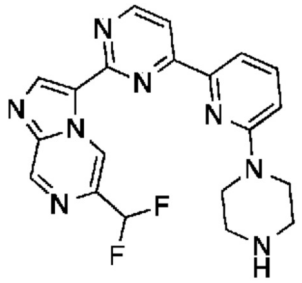
Пример 85: (3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) фенил)(пиперазин-1-ил)метанон, IV-150



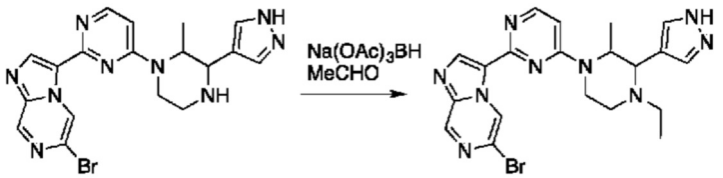
[001494] трет-Бутил-4-(3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилат (20 мг, 0,037 ммоля) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли TFA (0,1 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали (3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)(пиперазин-1-ил) метанон трифторацетат (2,2 мг, 11%); ES+ [M+H]= 436,3.

[001495] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной описанной в примере 85:

6-(Дифторметил)-3-(4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-149.



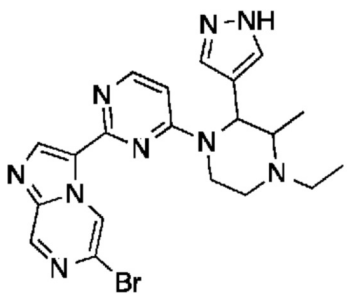
Пример 86: Цис-6-Бром-3-(4-(4-этил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил) пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-390



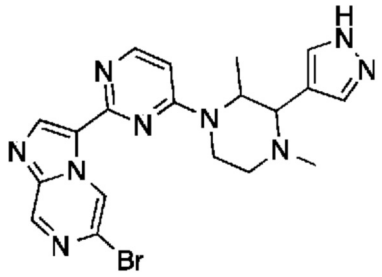
[001496] В сосуд для микроволновой печи помещали 6-бром-3-(4-(2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (20 мг, 0,045 ммоля), ацетальдегид (20 мкл, 0,36 ммоля) и AcOH (5 мкл, 0,09 ммоля) в THF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем добавляли $Na(OAc)_3BH$ (238 мг, 1,12 ммоля). Через 1 ч реакционную смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 6-бром-3-[4-[4-этил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]имидазо[1,2-a]пиразин (7,9 мг, 37%); ES+ [M+H]= 470,3.

[001497] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 86:

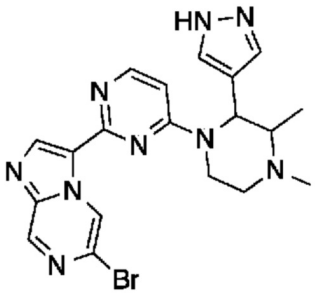
Цис-6-Бром-3-(4-(4-этил-3-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-391;



Цис-6-Бром-3-(4-(2,4-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-392;

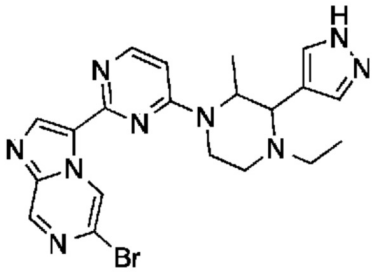


Цис-6-Бром-3-(4-(3,4-диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил) имидазо[1,2-a]пиразин IV-393.

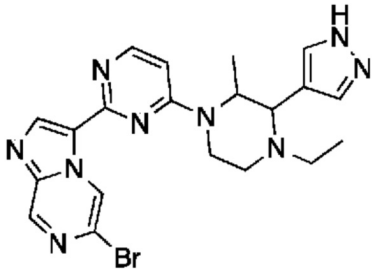


[001498] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 86, и дополнительно очищали с помощью хиральной SFC:

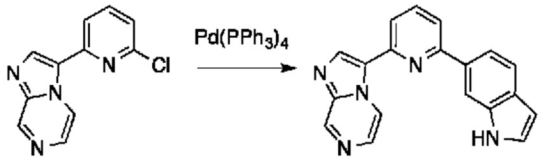
Цис-6-Бром-3-(4-(4-этил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-401;



Цис-6-Бром-3-(4-(4-этил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-402;



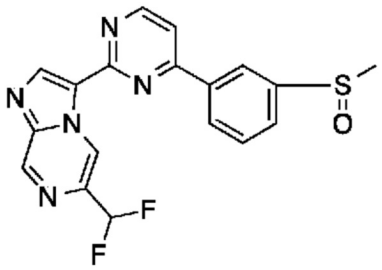
Пример 87: 3-(6-(1H-Индол-6-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-1



[001499] 3-(6-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин (35 мг, 0,152 ммоля), 1H-индол-4-илбороновую кислоту (29,3 мг, 0,18 ммоля), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (8,8 мг, 0,008 ммоля), 2 М водный раствор Na_2CO_3 (228 мкл, 0,46 ммоля) и диоксан (1 мл) смешивали и нагревали в течение 16 ч при 90°C. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода/0,05% TFA в качестве элюента) давала 3-(6-(1H-индол-6-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин в виде бледно-желтого твердого вещества (11 мг, 22%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 9,92 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 9,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21-7,96 (m, 3H), 7,86 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,51 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H).

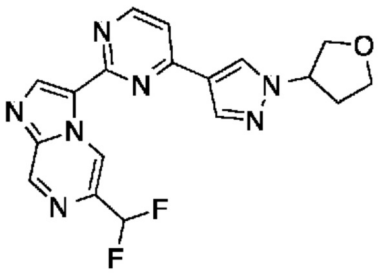
[001500] Следующий промежуточный продукт получали по методологии, аналогичной описанной в примере 87:

6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(метилсульфинил)фенил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин.

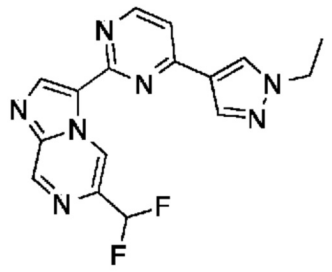


[001501] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 87:

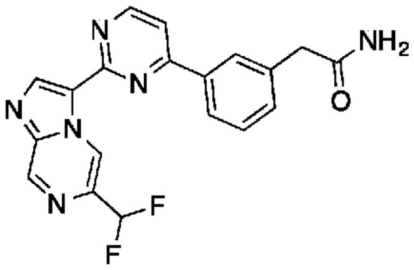
6-(Дифторметил)-3-(4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-153;



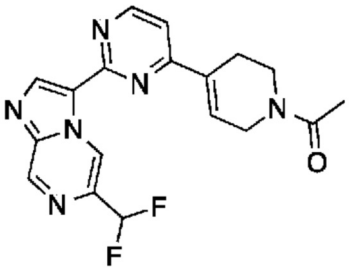
6-(Дифторметил)-3-(4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-154;



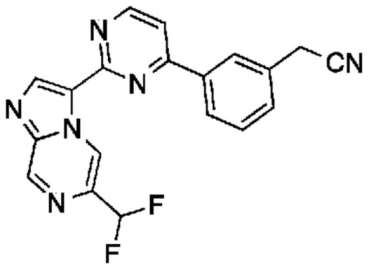
2-(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)ацетамид IV-155;



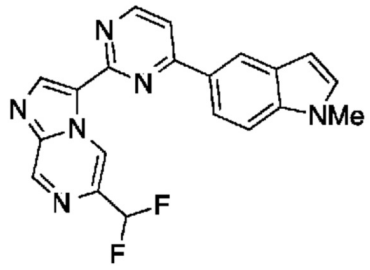
1-(4-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он IV-156;



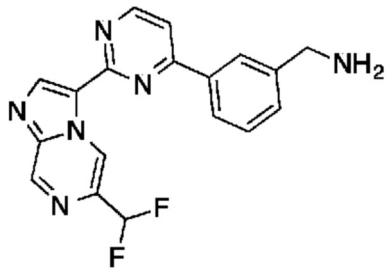
2-(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил) ацетонитрил IV-157;



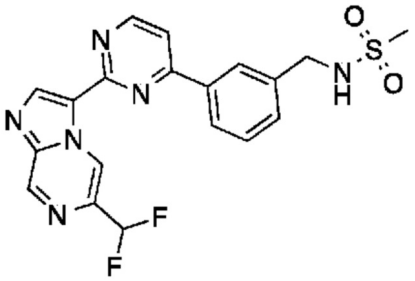
6-(Дифторметил)-3-(4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-158;



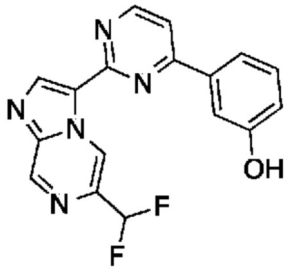
(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)метанамин IV-159;



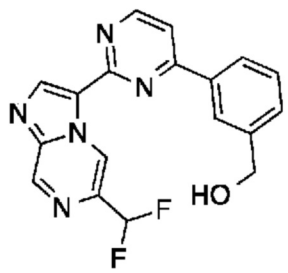
N-(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)бензил) метансульфонамид IV-160;



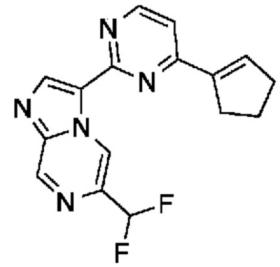
3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенол IV-161;



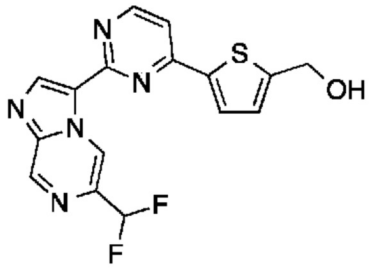
(3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)метанол IV-162;



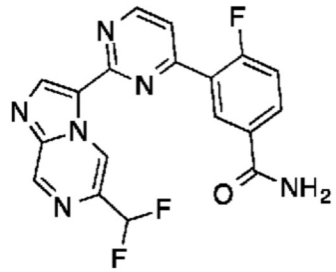
3-(4-(Циклопент-1-ен-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-163;



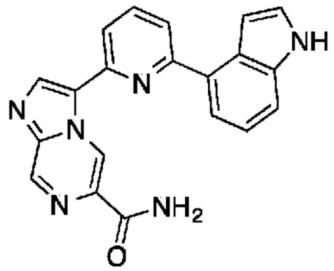
(5-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил) метанол IV-175;



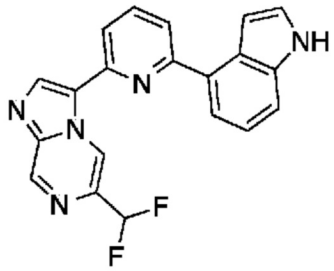
3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4-фторбензамид IV-176;



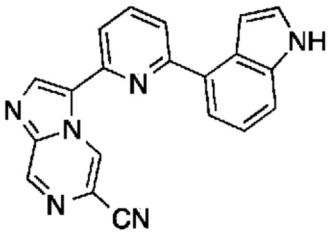
3-(6-(1H-Индол-4-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид IV-225;



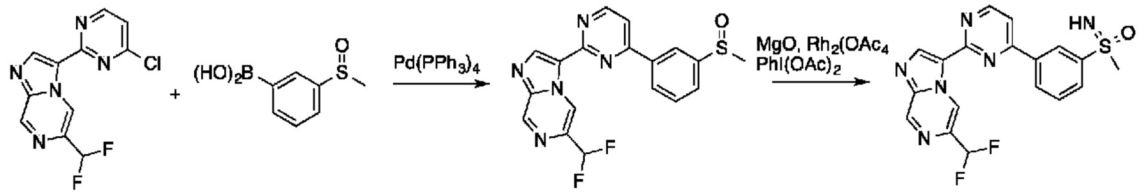
3-(6-(1H-Индол-4-ил)пиридин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-233;



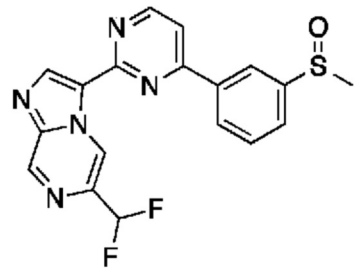
3-(6-(1H-Индол-4-ил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил IV-234.



Пример 88: (3-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон, IV-79

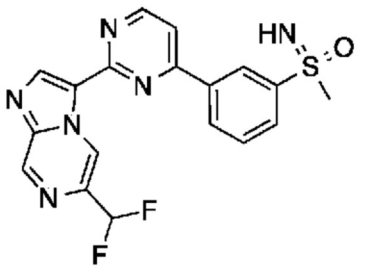


Стадия 1: 6-(Дифторметил)-3-(4-(3-(метилсульфинил)фенил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин



[001502] Смесь 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (30 мг, 0,107 ммоля), (3-метилсульфинилфенил)бороновой кислоты (19,6 мг, 0,11 ммоля), 2 М $NaHCO_3$ (266 мкл, 0,53 ммоля) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (12,3 мг, 0,011 ммоля) в диоксане (3 мл) нагревали при 60°C в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между DCM и водой и органический экстракт сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали 6-(дифторметил)-3-(4-(3-(метилсульфинил)фенил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин, который использовали без дополнительной очистки.

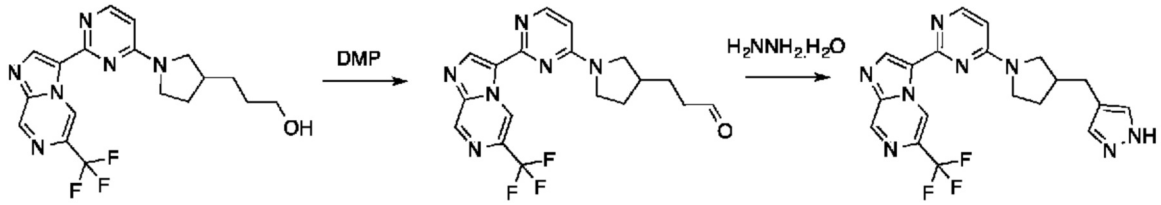
Стадия 2: (3-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон



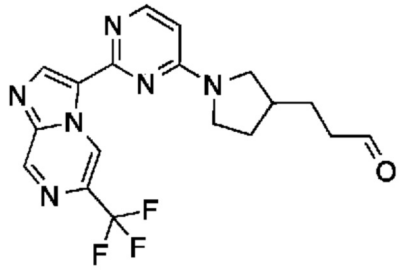
[001503] К смеси 6-(дифторметил)-3-(4-(3-(метилсульфинил)фенил)пиримидин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (41 мг, 0,11 ммоля), оксида магния (17,2 мг, 0,43 ммоля), диацетоксиродия (1,2 мг, 0,0053 ммоля) в DCM (3 мл) добавляли (диацетоксийодо)бензол (51,4 мг, 0,16 ммоля) и 2,2,2-трифторацетамид (24,1 мг, 0,21 ммоля). Смесь перемешивали в течение 16 ч, затем дополнительно добавляли оксид магния (17,2 мг, 0,43 ммоля),

диацетоксиродий (1,2 мг, 0,0053 ммоля), (диацетоксийодо)бензол (51,4 мг, 0,16 ммоля), 2,2,2-трифторацетамид (24,1 мг, 0,21 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента). Фракции выдерживали в щелочных средах, что приводило к удалению защитной трифторацетамидной группы, и получали (3-(2-(6-(дифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)фенил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон (0,6 мг, 1,1% за две стадии); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,41 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,14 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,61 (dt, J=7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 2H), 7,88 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J=54,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,22 (d, J=1,1 Hz, 3H); ES+ [M+H]= 401,3.

Пример 89: 3-(4-(3-((1H-Пиразол-4-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-635

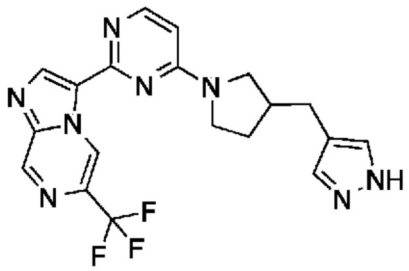


Стадия 1: 3-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-ил)пропаналь



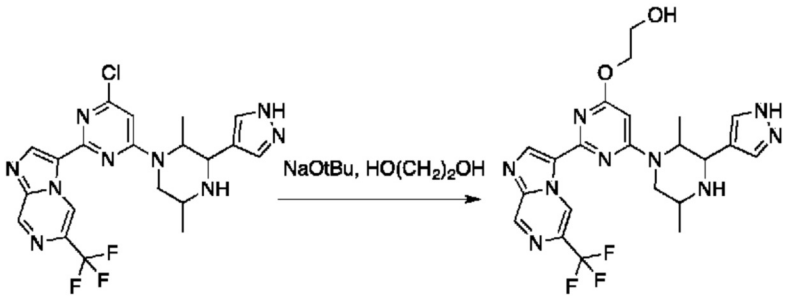
[001504] 3-[1-[2-[6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил] пирролидин-3-ил]пропан-1-ол (552 мг, 1,41 ммоля) суспендировали в DCM (50 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (660 мг, 1,56 ммоля) и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакцию останавливали путем добавления 1:1 смеси насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (всего 100 мл) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 3-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил) (517 мг, 91%) в виде почти белого твердого вещества; ES+ [M+H]= 391,0.

Стадия 2: 3-(4-(3-((1H-Пиразол-4-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



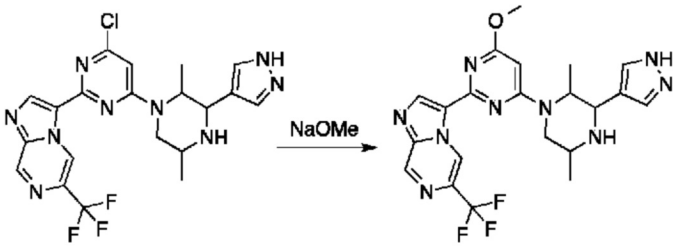
[001505] 3-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пирролидин-3-ил) (517 мг, 1,29 ммоля) суспендировали в DMF (10 мл) и нагревали при 40°C. Добавляли DMF-DMA (400 мкл, 3,01 ммоля) и полученный коричневый раствор перемешивали в течение ночи при 80°C, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOH (10 мл) и добавляли гидразингидрат (130 мкл, 2,65 ммоля), и смесь нагревали при 45°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в DMSO и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 3-(4-(3-((1H-пиразол-4-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, (17,4 мг, 3%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 10,38 (d, J=13,3 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 6,50 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,67-3,50 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,15 (br s, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H). ES+ [M+H]= 415,0.

Пример 90: 2-((6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)этан-1-ол, IV-640



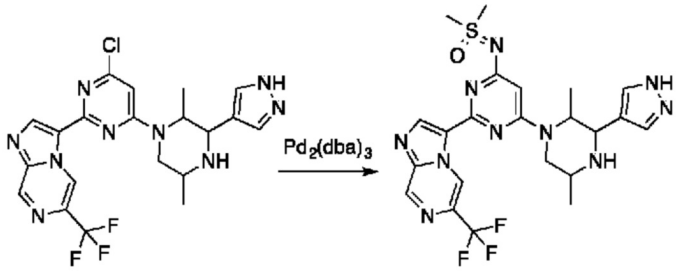
[001506] Смесь 3-[4-хлор-6-[2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил] пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (40 мг, 0,084 ммоля), этиленгликоля (15 мкл, 0,27 ммоля) и трет-бутоксида натрия (30 мг, 0,31 ммоля) в DME (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 2-((6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил) пиперазин-1-ил)-2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси) этан-1-ол (2 мг, 4%); ES+ [M+H]= 502,4.

Пример 91: 3-(4-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-метоксипиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-593



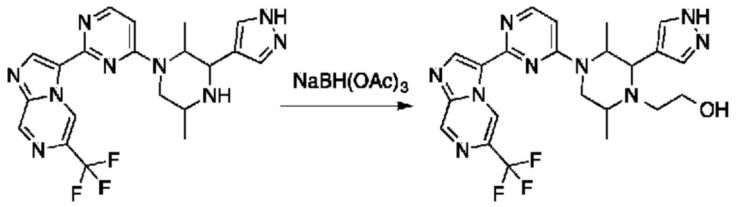
[001507] Смесь 3-[4-хлор-6-[2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил] пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (20 мг, 0,042 ммоля) и NaOMe (15 мг, 0,28 ммоля) в метаноле (500 мкл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 3-[4-[2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]-6-метоксипиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (3 мг, 15%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,00-4,80 (замаскированный, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,14 (d, 3H); ES+ [M+H]= 474,3.

Пример 92: ((6-(2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон, IV-648



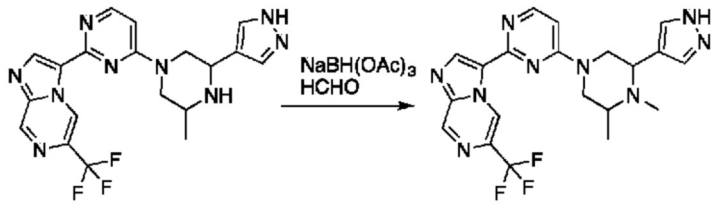
[001508] 3-[4-Хлор-6-[2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (50 мг, 0,10 ммоля), иминодиметил-λ6-сульфанон (10 мг, 0,10 ммоля), Xantphos (6 мг, 0,010 ммоля) и карбонат цезия (40 мг, 0,12 ммоля) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и добавляли трис(бензилиденацетон) дипалладий(0) (5 мг, 0,0055 ммоля). Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) давала ((6-(2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) имино)диметил-λ6-сульфанон (10 мг, 17%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 10,32 (m, 1H), 9,34 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,70-7,48 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,01-4,71 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (замаскированный, 2H), 1,16 (m, 3H), 0,91 (m, 3H); ES+ [M+H]= 535,3.

Пример 93: 2-(3,6-Диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол, IV-636



[001509] Смесь 3-[4-[2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (10 мг, 0,023 ммоля), 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиацетальдегида (8 мкл, 0,042 ммоля) и AcOH (2 мкл, 0,04 ммоля) в THF (1 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем добавляли $Na(OAc)_3BH$ (140 мг, 0,66 ммоля). Через 1 ч добавляли борогидрид натрия (50 мг, 1,32 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления 1 М хлористоводородной кислоты (800 мкл, 0,80 ммоля), фильтровали и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 2-(3,6-диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол (5,2 мг, 28%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,24 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 6,89 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); ES+ [M+H]= 488,4.

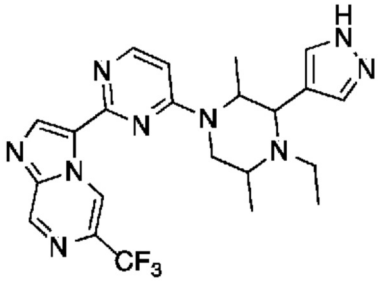
Пример 94: 3-(4-(3,4-Диметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-195



[001510] Раствор 3-[4-[3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (9,6 мг, 0,017 ммоля), формальдегида (2,8 мг, 2,6 мкл, 0,035 ммоля) и AcOH (1,0 мг, 1 мкл, 0,017 ммоля) в THF (376 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем добавляли $Na(OAc)_3BH$ (7,3 мг, 0,035 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем дополнительно добавляли $Na(OAc)_3BH$ (7,3 мг, 0,035 ммоля), затем дополнительно добавляли две порции $Na(OAc)_3BH$ (по 7,3 мг, 0,035 ммоля) с интервалами в 10 мин. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 3-(4-(3,4-диметил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (7,5 мг, 68%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,34-10,23 (m, 1H), 9,21 (dd, J=1,3, 0,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,62-4,44 (m, 1H), 3,71 (t, J=13,1 Hz, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,60 (d, J=6,4 Hz, 3H); ES+ [M+H]= 444,3.

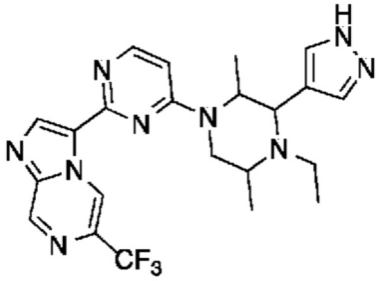
[001511] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной описанной в примере 94:

3-(4-(4-Этил-2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-292.

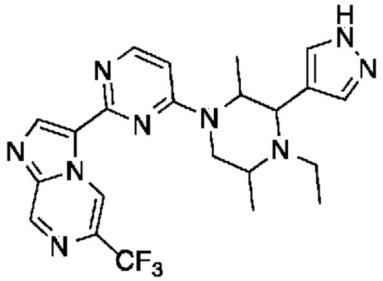


[001512] Следующие соединения получали по методологии, аналогичной описанной в примере 94, и дополнительно очищали с помощью хиральной SFC:

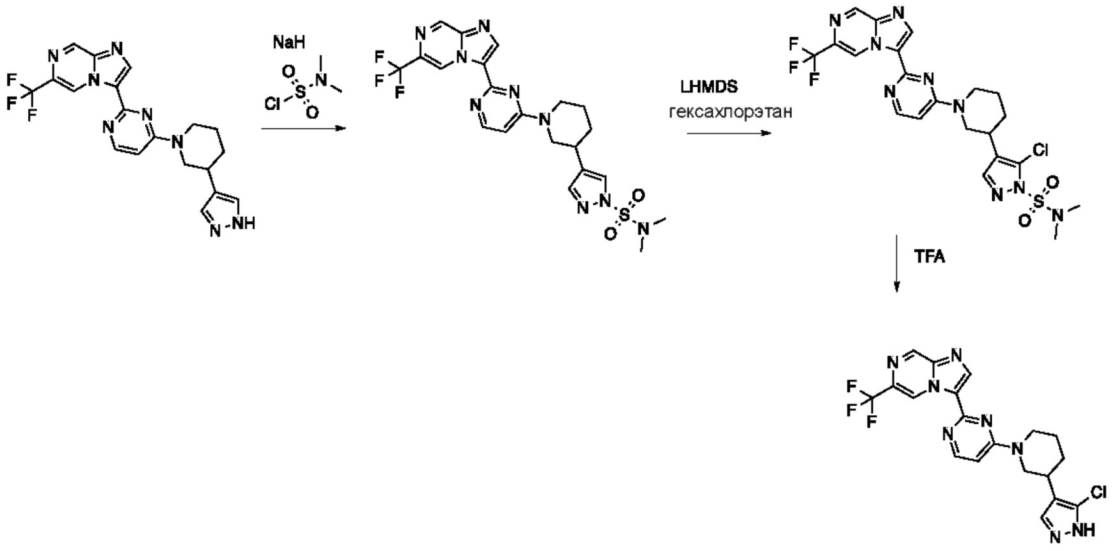
3-(4-(4-Этил-2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-295;



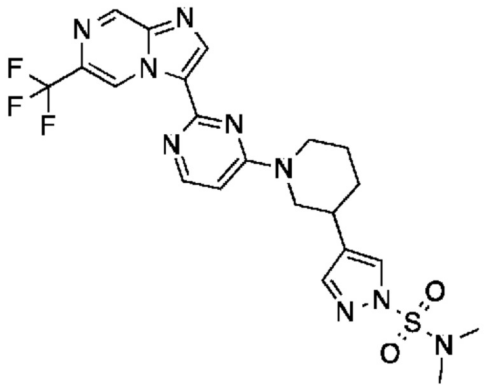
3-(4-(4-Этил-2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (полностью син-диастереоизомер) IV-296;



Пример 95: 3-(4-(3-(5-Хлор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-601

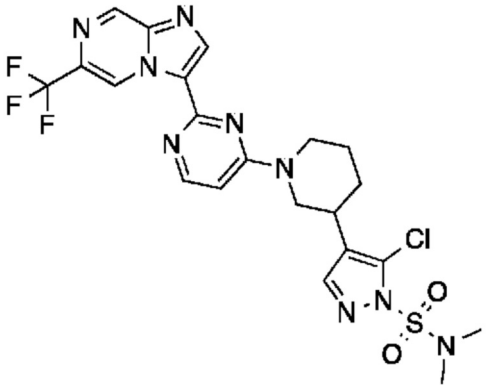


Стадия 1: N, N-Диметил-4-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-сульфонамид



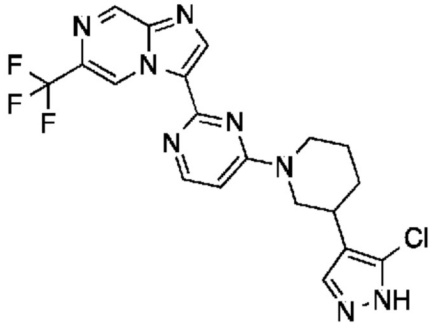
[001513] В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли 3-(4-(3-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (76 мг, 0,18 ммоля) и THF (1 мл) и раствор перемешивали в атмосфере азота при -5°C. Добавляли гидрид натрия (8,8 мг 60%мас./мас., 0,22 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем по каплям добавляли N, N-диметилсульфамоилхлорид (25 мкл, 0,23 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем реакцию останавливали изопропанолом и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью DCM и органический слой пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-15% DCM/MeOH в градиентном режиме) и получали N, N-диметил-4-(1-(2-(6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-сульфонамид (19,9 мг, 10%); ES+ [M+H]= 522,1.

Стадия 2: 5-Хлор-N, N-диметил-4-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-сульфонамид



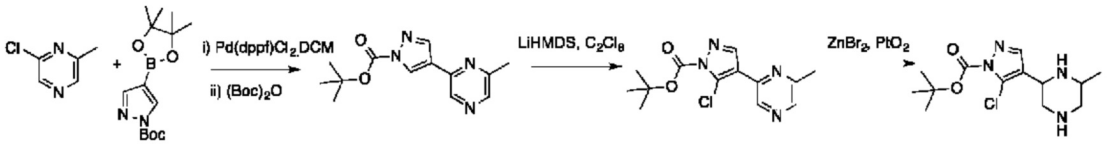
[001514] N, N-Диметил-4-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-сульфонамид (19,9 мг, 0,018 ммоля) растворяли в THF (1 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли LiHMDS (26 мкл 1 M, 0,026 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор гексахлорэтана (8 мг, 0,034 ммоля) в THF (1 мл). Через 1 ч реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl и разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические слои пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc/петролейный эфир) и получали 5-хлор-N, N-диметил-4-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-сульфонамид (4 мг, 36%); ES+ [M+H]= 556,3.

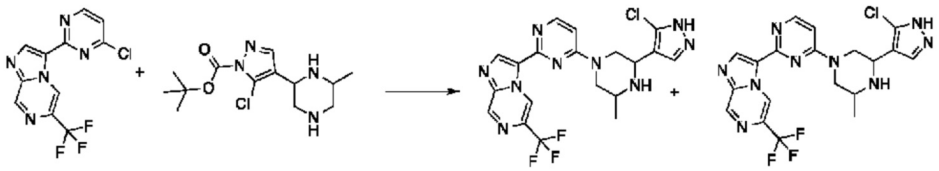
Стадия 3: 3-(4-(3-(5-Хлор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



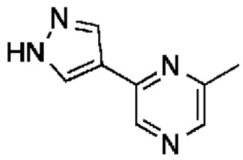
[001515] TFA (0,1 мл, 1,30 ммоля) добавляли к раствору 5-хлор-N, N-диметил-4-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-сульфонамида (4 мг, 0,006 ммоля) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме, разбавляли с помощью DMSO и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 3-(4-(3-(5-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил) пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (1,2 мг, 34%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,35-10,31 (m, 1H), 9,18 (dd, J=1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 6,77 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,26-3,09 (m, 2H), 2,81 (tt, J=11,0, 3,8 Hz, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,97-1,66 (m, 3H), 1,28 (s, 1H); ES+ [M+H]= 449,0.

Пример 96: 3-(4-(3-(5-Хлор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-651 и IV-652



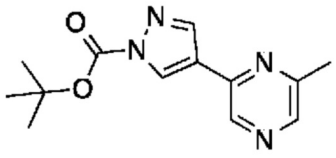


Стадия 1: 2-Метил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразин



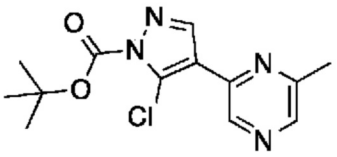
[001516] 2-Хлор-6-метилпиразин (2,06 г, 16,02 ммоля), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (5,18 г, 17,6 ммоля), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (654 мг, 0,80 ммоля) и водный раствор Na_2CO_3 (20 мл 2 М, 40,1 ммоля) в 1,4-диоксане (80 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью EtOAc, промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc/петролейный эфир) давала 2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразин в виде белого твердого вещества (1,97 г, 77%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25-7,98 (m, 1H), 2,49 (s, 3H).

Стадия 2: трет-Бутил-4-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



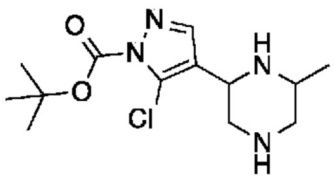
[001517] Et_3N (1,37 г, 1,89 мл, 13,5 ммоля), Boc_2O (3,22 г, 14,8 ммоля) и DMAP (150 мг, 1,23 ммоля) добавляли к раствору 2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразина (1,97 г, 12,3 ммоля) в THF (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 1 М HCl. Органические вещества сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc/петролейный эфир) и получали трет-бутил-4-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (2,84 г, 89%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,93 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (d, J=0,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Стадия 3: трет-Бутил-5-хлор-4-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



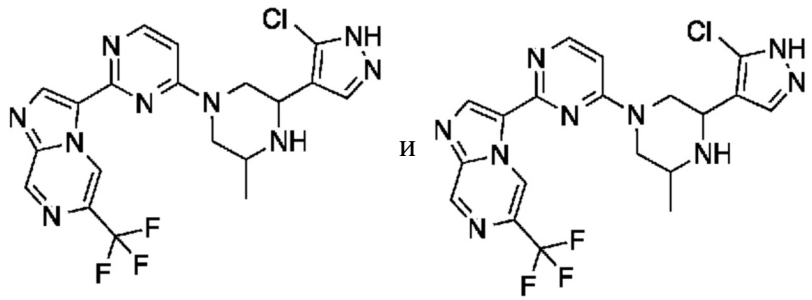
[001518] LiHMDS (1,56 мл 1 М, 1,56 ммоля) по каплям добавляли к раствору 4-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (270 мг, 1,04 ммоля) в THF (5,1 мл) перемешивали при -78°C. Через 30 мин добавляли 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтан (491 мг, 2,07 ммоля) в THF (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl, экстрагировали с помощью EtOAc, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc/петролейный эфир) давала трет-бутил-5-хлор-4-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества (223 мг, 73%); ^{1}H NMR (500 MHz, хлороформ-d) δ 8,98 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,68 (s, 9H).

Стадия 4: трет-Бутил-5-хлор-4-(6-метилпиперазин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



[001519] трет-Бутил-5-хлор-4-(6-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (220 мг, 0,75 ммоля), дибромид цинка (67,3 мг, 16,0 мкл, 0,30 ммоля) и PtO_2 (34,4 мг, 0,15 ммоля) суспендировали в метаноле (15 мл) и добавляли HCl (1,24 мл 3 М, 3,73 ммоля). Смесь дегазировали и перемешивали с подачей H_2 из баллона. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали и получали трет-бутил-5-хлор-4-(6-метилпиперазин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат в виде гидрохлорида и в виде одного диастереоизомера (250 мг, 100%); ES+ [M+H]= 301,2.

Стадия 5: 3-(4-(3-(5-Хлор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



[001520] 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (100 мг, 0,33 ммоля), трет-бутил-5-хлор-4-(6-метилпиперазин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (гидрохлорид) (169 мг, 0,50 ммоля) и DIPEA (300 мкл, 1,72 ммоля) объединяли в DMF (1,7 мл) и нагревали при 80°C. Через 2 ч добавляли 2 М водный раствор KOH (850 мкл, 1,70 ммоля) и нагревание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода -

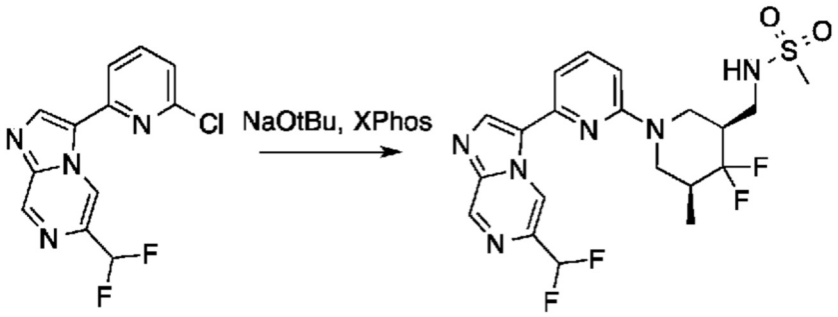
0,05% TFA в качестве элюента). Дополнительная очистка с помощью хиральной SFC давала:

IV-651: 3-[4-[3-(5-Хлор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (4,0 мг, 18%) в виде трифторацетата; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,68-9,43 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,18-8,94 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,08 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,21-4,51 (m, 2H), 4,50-4,36 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,4 Hz, 3H); ES+ [M+H]= 464,2.

и

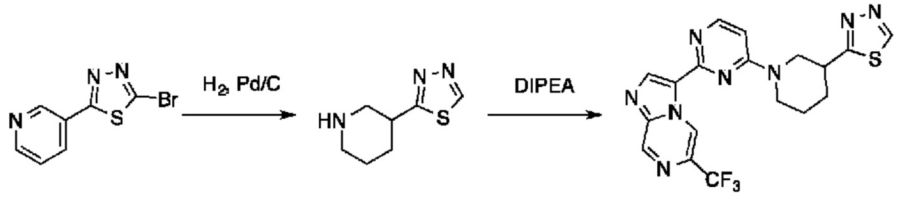
IV-652: 3-[4-[3-(5-Хлор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (3,9 мг, 17%); ES+ [M+H]= 464,2.

Пример 97: N-(((3S,5S)-1-(6-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, IV-275



[001521] 3-(6-Хлорпиридин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (23,0 мг, 0,08 ммоля), N-(((3S,5S)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (10,0 мг, 0,04 ммоля) и трет-бутоксид натрия (8,0 мг, 0,08 ммоля) суспендировали в диоксане (400 мкл) и продували азотом в течение нескольких минут. Добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил)] хлорид палладия(II) (2,5 мг, 0,004 ммоля) и смесь нагревали при 125°C в течение 70 мин в микроволновой печи и затем 160°C в течение 3 дней в нагревательном блоке. Затем смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали N-(((3S,5S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид (0,8 мг, 4%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,06 (s, 1H), 9,12 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,10-6,83 (m, 2H), 4,64-4,50 (m, 2H), 3,56 (dd, J=13,7, 3,9 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=13,7, 9,3 Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,38-2,07 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,7 Hz, 3H).

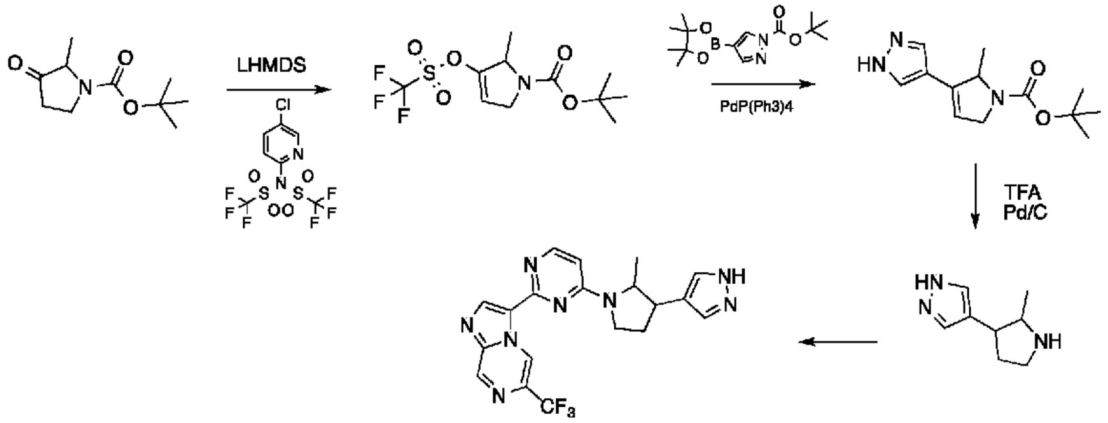
Пример 98: 2-(1-(2-(6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол, IV-671



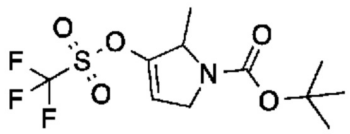
[001522] Раствор 2-бром-5-(3-пиридил)-1,3,4-тиадиазола (100 мг, 0,41 ммоля) в EtOH

(10 мл) и TFA (200 мкл, 2,60 ммоля) пропускали через H-cube (картридж с 5% палладия на угле, 100°C, 100 атм. H_2, 0,5 мл/мин) и смесь рециркулировали в течение 2 ч. Остаток повторно растворяли в NMP (1 мл) и добавляли DIPEA (100 мкл, 0,57 ммоля) и 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (10 мг, 0,033 ммоля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем фильтровали, разбавляли в смеси ацетонитрил/вода (3:1) и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 2-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол (0,7 мг, 0,4%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,33 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,72 (dd, J=13,3, 9,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, J=8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,38 (dd, J=13,1, 4,4 Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,98 (dt, J=8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H); ES+ [M+H]= 433,1.

Пример 99: 3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-688 и IV-689

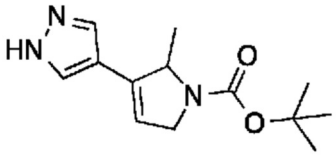


Стадия 1: трет-Бутил-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат



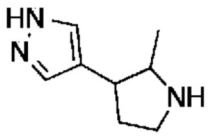
[001523] Раствор трет-бутил-2-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (580 мг, 2,91 ммоля) в THF (3 мл) охлаждали до - 78°C и по каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]литий (3,78 мл 1 M, 3,78 ммоля). Через 30 мин при этой температуре добавляли раствор N-(5-хлор-2-пиридил)-1,1,1-трифтор-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (1,49 г, 3,78 ммоля) в THF (3 мл). Смесь перемешивали при - 78°C в течение 1 ч, затем реакцию останавливали путем добавления 2 M водного раствора Na_2CO_3 (2 мл) и выдерживали при 4°C в течение ночи. Смесь подвергали распределению между EtOAc и насыщенным раствором $NaHCO_3$, слои разделяли и органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме и получали трет-бутил-2-метил-3-((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат в виде масла янтарного цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат



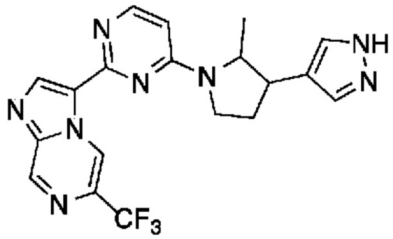
[001524] трет-Бутил-2-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (964 мг, 2,91 ммоля), 2 M водный раствор Na_2CO_3 (3,20 мл, 6,40 ммоля) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (1,07 г, 3,64 ммоля) объединяли в диоксане (15 мл) и смесь дегазировали. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (336 мг, 0,291 ммоля) и смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота. Через 1,5 ч добавляли 2 M водный раствор LiOH (2,91 мл, 5,82 ммоля) и температура повышалась до 100°C. Через 1,5 ч реакционную смесь охлаждали и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Слои разделяли и органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-70% этилацетат/петролейный эфир) давала трет-бутил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (498 мг, 69% за две стадии); ES+ [M+H]= 250,2.

Стадия 3: 4-(2-Метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол



[001525] К раствору трет-бутил-2-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (250 мг, 1,003 ммоля) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли палладий на угле (106,7 мг 10%мас./мас., 0,100 ммоля) и метанол и смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении водорода, равном 60 фунт-сила/дюйм^2, при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Фильтрование через целит давало 4-(2-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин



[001526] Раствор 4-(2-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразола (53,8 мг, 0,20 ммоля), DIPEA (88 мкл, 0,51 ммоля) и 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (50,7 мг, 0,17 ммоля) в NMP (1 мл) нагревали при 90°C в течение 3 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли с помощью DMSO и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали:

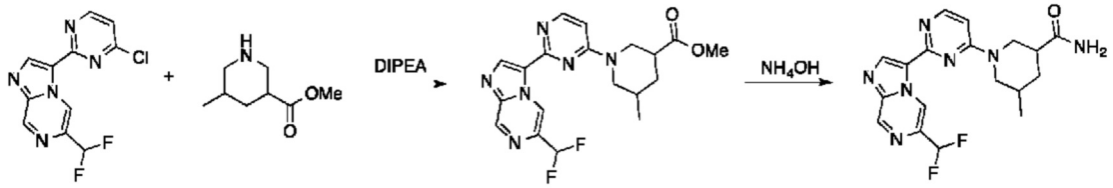
IV-688: 3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-

(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (19 мг, 26%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,67-6,42 (m, 1H), 4,44 (d, J=205,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J=89,4 Hz, 1H), 3,59-3,39 (m, 1H), 2,36 (d, J=47,5 Hz, 2H), 1,26 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,03-0,84 (m, 3H); ES+ [M+H]= 415,3.

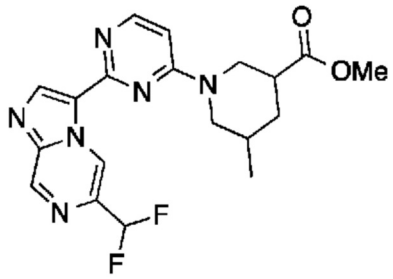
и

IV-689: 3-(4-(2-Метил-3-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (4 мг, 6%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 95,5 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,22 (d, 1H) 3,59 (s, 2H), 2,16-1,92 (m, 1H), 1,34 (d, J=95,4 Hz, 5H); ES+ [M+H]= 415,3.

Пример 100: 1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксамид, IV-107

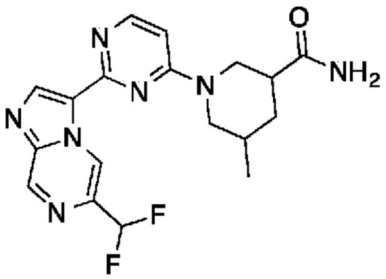


Стадия 1: Метил-1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилат



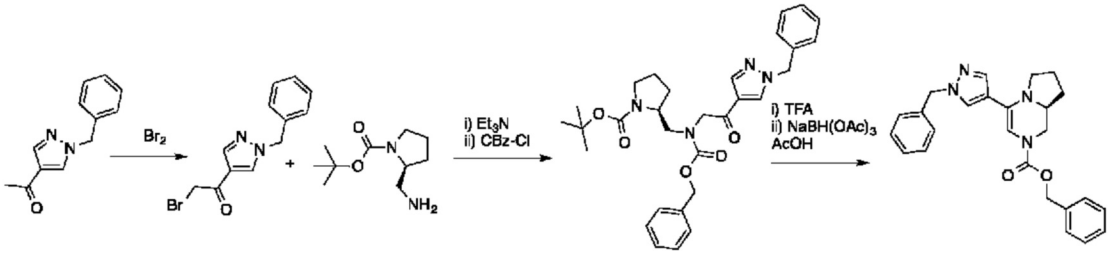
[001527] В круглодонную колбу помещали 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(дифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин (30 мг, 0,1044 ммоля), 1-пиперазин-1-илэтанон (20,2 мг, 0,104 ммоля) и DIPEA (54,5 мкл, 0,3132 ммоля) в NMP (0,2 мл). Сосуд герметизировали и затем перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и смесь фильтровали через шприцевый фильтр Whatman 0,45 мкм и разбавляли с помощью DMSO. Раствор очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента). Затем фракции продукта объединяли и лиофилизировали и получали метил-1-(2-(6-(дифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилат

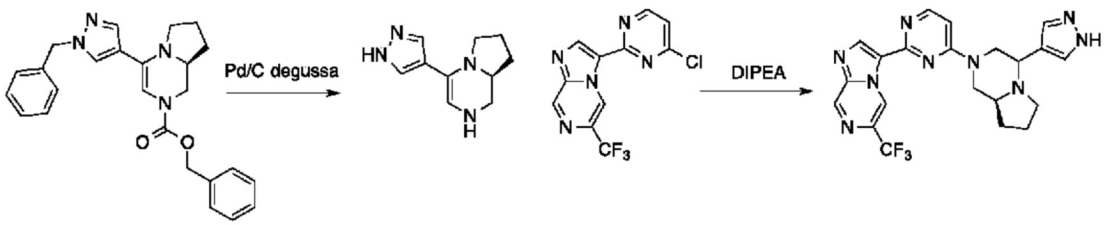
Стадия 2: 1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксамид



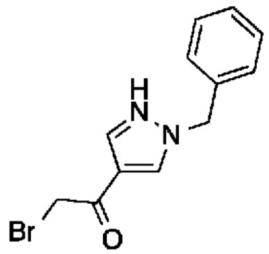
[001528] В сосуд для микроволновой печи помещали метил-1-[2-[6-(дифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил]-5-метилпиперидин-3-карбоксилат (42 мг, 0,1044 ммоля) в NMP (0,2 мл) и NH_4OH (примерно 610 мг, 677,6 мкл, 5,220 ммоля). Сосуд герметизировали и затем нагревали при 100°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем фильтровали и разбавляли с помощью DMSO. Полученный раствор очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента). Фракции продукта объединяли и лиофилизировали и получали 1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (0,6 мг, 0,88%) в виде 2:1 смеси диастереоизомеров; MS m/z: 388,3 $(M+H)^+$.

Пример 101: 3-(4-((8aS)-4-(1H-пиразол-4-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H) -ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-679





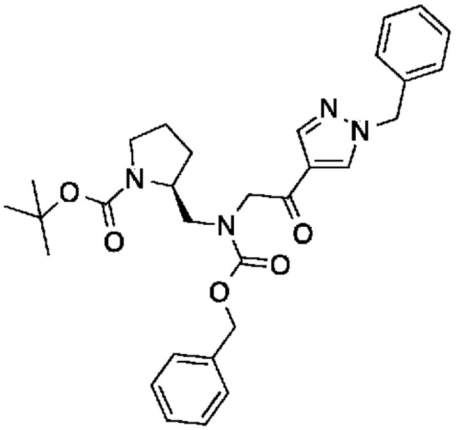
Стадия 1: 1-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтан-1-он



[001529] Бром (390 мкл, 7,570 ммоля) по каплям добавляли к охлажденному льдом раствору 1-(1-бензилпиразол-4-ил)этанона (1,5 г, 7,491 ммоля) в хлороформе (20 мл) в атмосфере N_2. Через 5 мин баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Затем дополнительно добавляли бром (0,2 мл, 0,39 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 24 ч. Реакцию останавливали путем добавления 30 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Органический слой дополнительно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, рассолом, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с

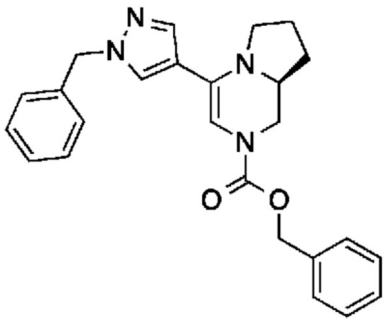
помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/гексаны) и получали 1-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-бромэтанон (1,34 г, 61%) в виде желтого масла; MS m/z 281,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: трет-Бутил-(S)-2-(((2-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат



[001530] 1-(1-Бензилпиразол-4-ил)-2-бромэтанон (280 мг, 0,95 ммоля) растворяли в DCM (10 мл), затем добавляли трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 1,00 ммоля) и триэтиламин (150 мкл, 1,08 ммоля). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли CBz-Cl (130 мкл, 0,91 ммоля) и Et_3N (400 мкл, 2,87 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин и затем концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/петролейный эфир, введенной в DCM). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-(2S)-2-[[бензилоксикарбонил-[2-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-оксоэтил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (240 мг, 47%); MS m/z 533,2 $(M+H)^+$.

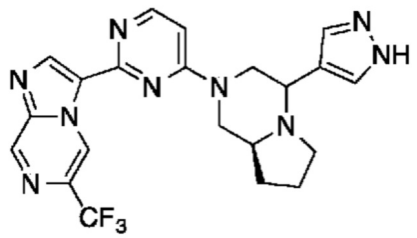
Стадия 3: Бензил-(S)-4-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,8a-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-карбоксилат



[001531] трет-Бутил-(2S)-2-[[бензилоксикарбонил-[2-(1-бензилпиразол-4-ил)-2-оксоэтил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (240 мг, 0,45 ммоля) растворяли в DCM (3 мл) и затем охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли TFA (2 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью DCM для совместного выпаривания остаточного TFA (×5). Неочищенный оранжевый остаток растворяли в DCE (5 мл) и затем добавляли уксусную кислоту (20 мкл, 0,35 ммоля), затем $Na(OAc)_3BH$ (300 мг, 1,42 ммоля). Полученную смесь перемешивали при

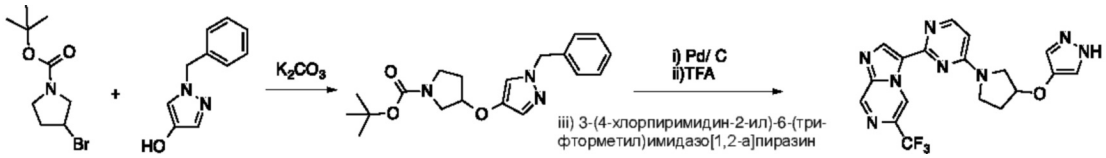
температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем разделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали и получали бензил-(8aS)-4-(1-бензилпиразол-4-ил)-6,7,8,8a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (150 мг, 80%) в виде бесцветного смолообразного вещества; MS m/z 415,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4: 3-(4-((8aS)-4-(1H-пиразол-4-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил) пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин

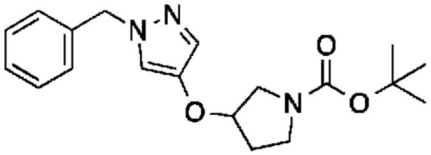


[001532] Бензил-(8aS)-4-(1-бензилпиразол-4-ил)-6,7,8,8a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат (40 мг, 0,097 ммоля), Pd на C, влажный Degussa (15 мг 10%мас./мас., 0,014 ммоля) и концентрированную HCl (40 мкл 12 M, 0,480 ммоля) переносили в метанол (2 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч и с подачей H_2 из баллона в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали через целит и фильтрат частично концентрировали и получали неочищенный (8aS)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4,6,7,8,8a-октагидропирроло[1,2-a]пиразин. Неочищенный (8a, S)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4,6,7,8,8a-октагидропирроло[1,2-a]пиразин растворяли в NMP (1 мл) и добавляли DIPEA (100 мкл, 0,5741 ммоля) и 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин (30 мг, 0,1001 ммоля) и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали: 3-(4-((8aS)-4-(1H-пиразол-4-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин (трифторацетат) (2,4 мг, 4%); MS m/z 456,3 $(M+H)^+$.

Пример 102: 3-(4-(3-((1H-Пиразол-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-695



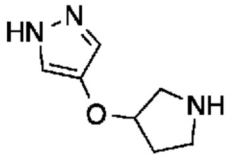
Стадия 1: трет-Бутил-3-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



[001533] В герметизированный сосуд помещали трет-бутил-3-бромпирролидин-1-карбоксилат (480 мг, 1,92 ммоля), 1-бензилпиразол-4-ол (330 мг, 1,89 ммоля) и K_2CO_3 (850 мг, 6,15 ммоля) в DMF (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Неочищенную смесь сразу очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc/петролейный эфир) и

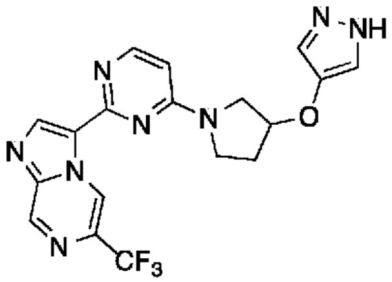
получали трет-бутил-3-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (260 мг, 40%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ES+ [M+H]= 344,3.

Стадия 2: 4-(Пирролидин-3-илокси)-1H-пиразол



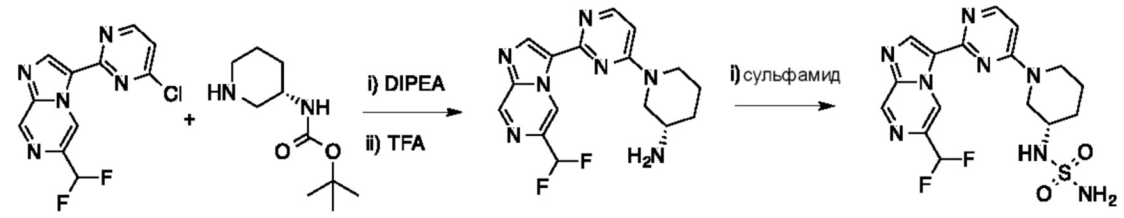
[001534] трет-Бутил-3-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (68 мг, 0,20 ммоля), палладий на угле (10% мас./мас. влажный, Degussa, 35 мг, 0,033 ммоля) и концентрированную HCl (100 мкл 12 M, 1,20 ммоля) растворяли в метаноле (2 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды с подачей водорода из баллона в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (1,5 мл, 19,5 ммоля). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 4-(пирролидин-3-илокси)-1H-пиразол, который сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3: 3-(4-(3-((1H-Пиразол-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин

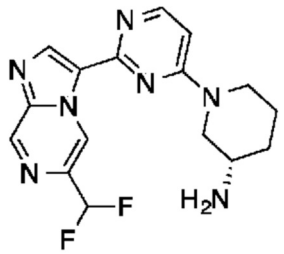


[001535] Неочищенный 4-(пирролидин-3-илокси)-1H-пиразол растворяли в DMSO (1 мл) и DIPEA (200 мкл, 1,15 ммоля) и добавляли 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (30,0 мг, 0,099 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 3-(4-(3-((1H-пиразол-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (23,5 мг, 57% за 3 стадии); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,44 (d, J=5,2 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,64 (d, J=3,8 Hz, 1H), 8,34-8,21 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,91 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,77-3,58 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,32 (d, J=16,0 Hz, 1H), 1,30 (d, J=6,7 Hz, 1H); ES+ [M+H]= 417,3.

Пример 103: 6-(Дифторметил)-3-[4-[(3S)-3-(сульфамоиламино)-1-пиперидил] пиримидин-2-ил]имидазо[1,2-a]пиразин, IV-179

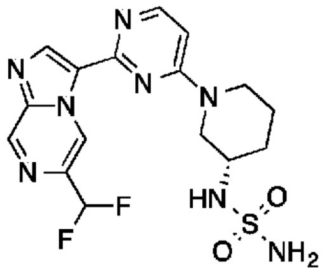


Стадия 1: (S)-1-(2-(6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-амин



[001536] 3-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (30 мг, 0,11 ммоля), трет-бутил-N-[(3S)-3-пиперидил]карбамат (42,66 мг, 0,21 ммоля) и DIPEA (68,82 мг, 92,75 мкл, 0,53 ммоля) растворяли в NMP и нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Добавляли TFA (0,2 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин при 100°C. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (2 мл) и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента). Оставшееся маслообразное твердое вещество после этого сразу вводили в реакцию (20,0 мг, 34%); MS m/z 446,1 $(M+H)^+$.

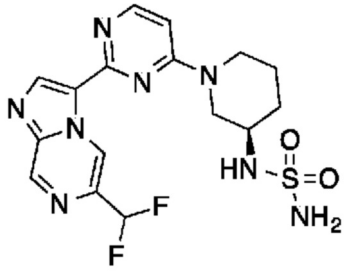
Стадия 2: 6-(Дифторметил)-3-[4-[(3S)-3-(сульфамоиламино)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]имидазо[1,2-a]пиразин



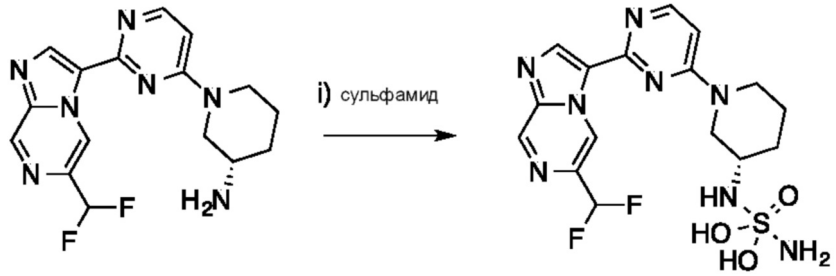
[001537] (3S)-1-[2-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперидин-3-амин (10 мг, 0,029 ммоля) и сульфамид (27,83 мг, 17,27 мкл, 0,290 ммоля) объединяли в диоксане (1 мл) и нагревали при 100°C в течение 1 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли DMSO (1 мл) и смесь сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали 6-(дифторметил)-3-[4-[(3S)-3-(сульфамоиламино)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]имидазо[1,2-a]пиразин (3,6 мг, 23%); ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 9,96 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,26 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,63 (d, J=19,7 Hz, 1H), 3,61-3,52 (m, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,77 (s, 2H); MS m/z 425,1 $(M+H)^+$.

Следующее соединение получали по методологии, аналогичной описанной в примере 103:

6-(Дифторметил)-3-[4-[(3R)-3-(сульфамоиламино)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил] имидазо[1,2-a]пиразин IV-181.



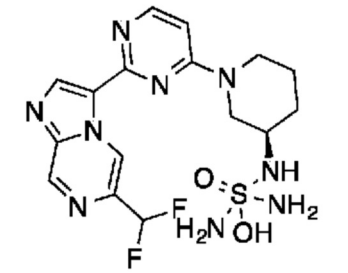
Пример 104: (3S)-N-(Диаминогидроксиоксо-λ6-сульфанил)-1-[2-[6-(дифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-амин, IV-180



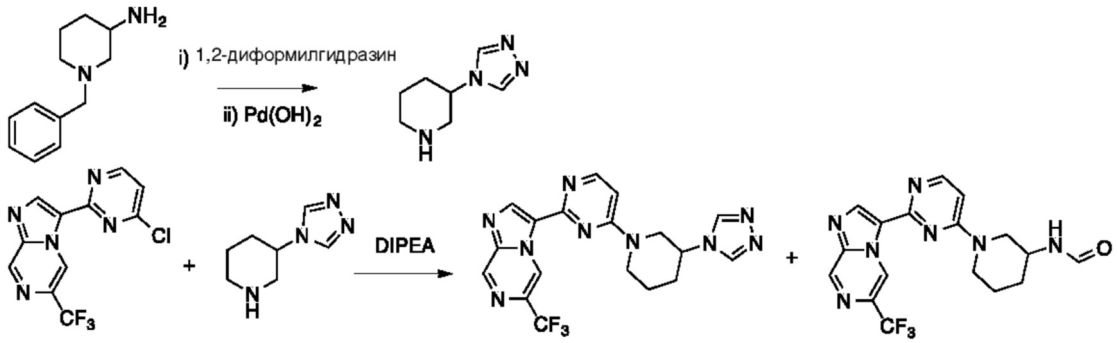
[001538] (3S)-1-[2-[6-(Дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил] пиперидин-3-амин (10 мг, 0,029 ммоля) и сульфамид (27,83 мг, 17,27 мкл, 0,290 ммоля) объединяли в диоксане (1 мл) и нагревали при 100°C в течение 16 ч в герметизированной пробирке. Смесь разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и сразу очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18; MeCN/вода - 0,05% TFA в качестве элюента) и получали (3S)-N-(диаминогидроксиоксо-λ6-сульфанил)-1-[2-[6-(дифторметил)имидазо [1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-амин (10,4 мг, 53%) в виде соли с TFA; ^{1}H NMR (400 MHz, метанол-d_4) δ 9,82 (s, 1H), 9,33 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,02 (td, J=9,9, 4,8 Hz, 1H), 3,55-3,39 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,07 (dq, J=11,8, 4,1, 3,6 Hz, 1H), 1,95-1,76 (m, 2H); MS m/z 442,2 $(M+H)^+$.

[001539] Следующее соединение получали по методологии, аналогичной описанной в примере 104:

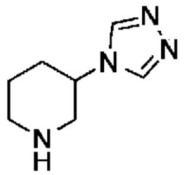
(R)-3-(4-(3-((Диамино-(гидрокси)сульфинил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил) -6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин IV-178.



Пример 105: 3-(4-(3-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин и N-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)формамид, IV-752 и IV-332

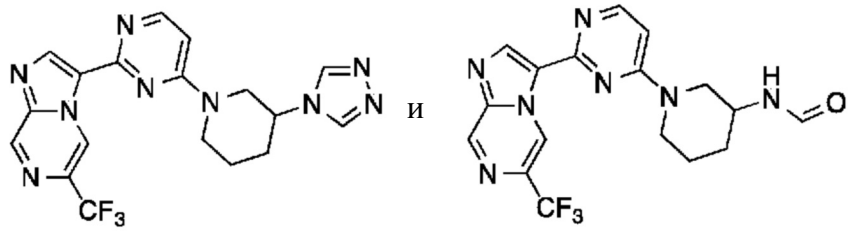


Стадия 1: 3-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)пиперидин



[001540] К раствору 1-бензилпиперидин-3-амина (дигидрохлорида) (101 мг, 0,384 ммоля), N-формамидоформамида (112 мг, 1,272 ммоля), Et_3N (550 мкл, 3,946 ммоля) в пиридине (5 мл) добавляли TMSCl (750 мкл, 5,909 ммоля) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подвергали распределению между DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органические слои отделяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Вещество растворяли в метаноле (10 мл), добавляли $Pd(OH)_2$ (53,88 мг, 0,384 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч в атмосфере H_2. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пиперидин, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки при допущении о количественном выходе.

Стадия 2: 3-(4-(3-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин и N-(1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)формамид



[001541] Смесь 3-(1,2,4-триазол-4-ил)пиперидина (60 мг, 0,394 ммоля), 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразина (62,1 мг, 0,197 ммоля) и DIPEA (152,8 мг, 205,9 мкл, 1,182 ммоля) в NMP (3 мл) нагревали при 75°C в течение 16 ч. Неочищенную смесь сразу очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой [Waters Sunfire C18, 10 мкМ, 100 Å колонка, в градиентном режиме 10% - 95% B (растворитель A: 0,05% TFA в воде; растворитель B: CH_3CN) в течение 16 мин при 25 мл/мин]. Фракции продукта объединяли и лиофилизировали и получали:

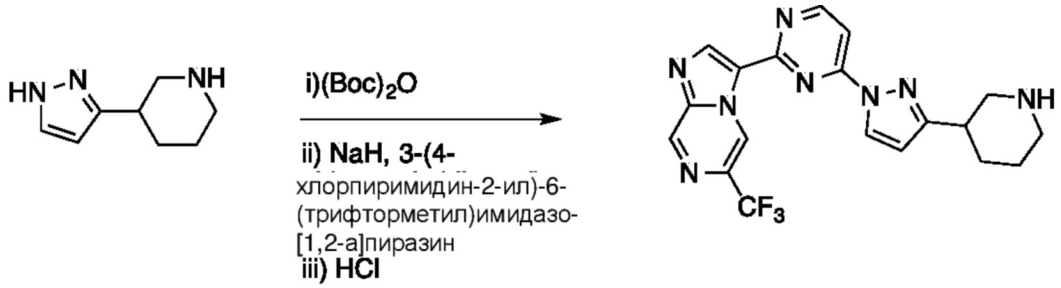
N-[1-[2-[6-(Трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-пиперидил] формамид (трифторацетат) (4,03 мг, 1%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H),

9,42-9,30 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,26-8,18 (m, 1H), 8,00 (dd, J=1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J=83,8 Hz, 2H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,5 1 (dt, J=20,2, 7,0 Hz, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,00-1,74 (m, 2H), 1,61 (tt, J=12,0, 9,4 Hz, 2H); MS m/z 392,2 $(M+H)^+$.

и

3-[4-[3-(1,2,4-Триазол-4-ил)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (трифторацетат (0,5)), (4,75 мг, 1,3%); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,15-9,01 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,67 (d, J=23,8 Hz, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,41 (d, J=40,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=13,1, 9,8 Hz, 1H), 3,24 (ddd, J=13,9, 11,3, 3. 1 Hz, 1H), 2,28 (dq, J=12,9, 4,2 Hz, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,67 (dtt, J=13,5, 11,3, 4,0 Hz, 1H); MS m/z 416,2 $(M+H)^+$.

Пример 106: 3-(4-(3-(Пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-634



[001542] 3-(1H-Пиразол-3-ил)пиперидин (50 мг, 0,33 ммоля) растворяли в диоксан (2,6 мл) и воде (0,6 2,1 мм×50 мм, 1,7 мкл), затем добавляли карбонат натрия (52,5 мг, 0,50 ммоля), затем трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (144,3 мг, 0,66 ммоля). Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью K_2CO_3 (2 M, 0,5 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (2×2 мл). Затем органический слой фильтровали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло растворяли в DMF и охлаждали до 0°C, затем добавляли NaH (15,8 мг, 0,40 ммоля). Суспензию перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (69,4 мг, 0,23 ммоля) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин и затем при 100°C в течение еще 5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента). Очищенное вещество растворяли в HCl в MeOH (110 мкл, 0,33 ммоля, 3 M раствор) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и затем дополнительно добавляли HCl в MeOH (110 мкл, 0,33 ммоля, 3 M раствор) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Полученную суспензию разбавляли с помощью DCM и очищали с помощью (C18; MeCN/вода - 0,1% гидроксид аммония в качестве элюента) и получали 3-(4-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин (18 мг, 12%); ^{1}H NMR (500 MHz, метанол-d_4) δ 10,31 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,30-9,21 (m, 1H), 8,97 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 1H), 3,11 (ddd, J=12,8, 11,0, 3,6 Hz, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H); MS m/z 415,1 $(M+H)^+$.

Таблица 7: Данные анализа соединений формулы IV

[001543] Чистоту и время удерживания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, определяли с помощью HPLC.

Методика HPLC: аналитическую UPLC-MS с обращенной фазой проводили с помощью системы Waters Acquity UPLC-MS, снабженной Waters BEH 1,7 мм C-18 колонкой с обращенной фазой (2,1 мм×50 мм, 1,7 мкм). Подвижными фазами были ацетонитрил и вода/ацетонитрил (95:5 с добавлением 10 мМ формиата аммония, pH9). Продолжительность исследования 5 мин

IV-№	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
IV-1	312,1	0,76	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 9,92 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 9,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21-7,96 (m, 3H), 7,86 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,51 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H).
IV-2	323,2	1,83	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,54 (dd, J=4,5, 1,6 Hz, 1H), 9,17 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 6H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,09 (d, J=2,8 Hz, 3H).
IV-3	417,1	2,23	
IV-4	389,2	2,09	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,49-9,41 (m, 1H), 9,12 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,04 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=10,8, 2,5 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,89 (td, J=11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,61-3,47 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,30 (s, 2H).
IV-5	472,1	2,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,85 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 1H), 6,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,23-4,33 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,20 (d, J=27,3 Hz, 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-6	383,1	2,05	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,80 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,14 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,95 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J=10,4, 2,7 Hz, 1H), 4,57-4,20 (m, 2H), 4,06 (ddd, J=11,6, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,72 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H).
IV-7	417,1	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,72 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H).
IV-8	417,1	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,72 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H).
IV-9	397,2	2,24	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,98 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (dd, J=11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,87 (td, J=11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-10	431,2	2,39	
IV-11	431,2	2,4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,71 (s, 1H), 10,24 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (dd, J=1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,08 (t, J=4,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 1,20 (d, J=6,3 Hz, 3H), 2H не наблюдается.
IV-12	431,2	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,97 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,07 (t, J=12,0 Hz, 1H), 2,78 (t, J=11,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2H не наблюдается.
IV-13	430,9	2,4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,43-9,25 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=11,0, 2,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,79 (ddd, J=10,8, 6,2, 2,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J=13,1, 11,0 Hz, 1H), 2,85-2,69 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-14	431,1	2,41	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,43-9,25 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=11,0, 2,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,79 (ddd, J=10,8, 6,2, 2,7 Hz, 1H), 3,07 (dd, J=13,1, 11,0 Hz, 1H), 2,85-2,69 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-15	431,3	2,37	
IV-16	431,1	2,37	
IV-17	506,1	2,85	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 5,13-4,34 (m, 2H), 3,46 (ddd, J=13,5, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,29-2,11 (m, 2H), 1,06 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-18	374,2	1,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=10,4, 2,7 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=11,7, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,70 (td, J=

			11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,26-3,11 (m, 2H), 3H не наблюдается.
IV-19	429,1	2,08	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,93 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=11,7, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,19 (td, J=13,5, 9,9 Hz, 2H), 3H не наблюдается.
IV-20	363,2	1,86	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,93 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J= 10,6, 2,7 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,73 (dd, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J= 13,3, 10,4 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 3H не наблюдается.
IV-21	488,1	2,57	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (t, J=54,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,21 (br d, J=28,0 Hz, 2H), 1,07 (d, J=6,7 Hz, 3H). Один×CH2 не наблюдается.
IV-22	374,1	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,80 (br d, J=30,3 Hz, 4H), 3,63-3,61 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).
IV-23	440,1	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (d, J=1,1 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,37-7,03 (m, 2H), 6,85 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 3H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 1H).
IV-24	392,2	2,22	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,23 (dd, J= 1,3, 0,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).
IV-25	354,2	1,9	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,39 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,75 (ddd, J=13,2, 6,6, 4,3 Hz, 4H), 2,19 (s, 3H).
IV-26	354,2	1,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,82 (q, J=1,4 Hz, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,4 Hz, 2H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).
IV-27	454,1	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=6,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,91-3,66 (m, 4H), 3,24 (s, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,85 (s, 1H).
IV-28	399	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,04 (q, J=1,3 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,19 (t, J=54,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=10,4, 2,7 Hz, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,72 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,25-3,17 (m, 3H).
IV-29	438,1	2,25	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,08-10,07 (m, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,22 (t, J=54,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,36 (br s, 2H), 3,12 (ddd, J=13,8, 11,3, 3,1 Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 1H).
IV-30	368,2	1,23	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,77 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J= 26,6, 6,5, 4,0 Hz, 4H), 3,75 (dt, J=21,9, 5,3 Hz, 4H), 2,20 (s, 3H).
IV-31	349,3	1,88	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,25 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,19 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).
IV-32	404,2	2,05	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,82-3,69 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).
IV-33	364,1	2,04	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,57 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,08 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 4H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,12-1,01 (m, 4H).
IV-34	440,3	2,26	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=3,9 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,73 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=6,3, 1,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,74-3,03 (m, 10H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 2H).
IV-35	358,3	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,83 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,13 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).
IV-36	367,3	1,6	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J=16,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,86 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).
IV-37	350,3	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,63 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=17,0, 10,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J=17,0, 1,9 Hz, 1H), 5,49 (dd, J=10,6, 1,9 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).
IV-38	392,4	1,46	

IV-39	349,3	1,68	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,67 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 9,25 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,98 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,77 (dd, J=10,4, 2,8 Hz, 1H), 4,67-4,46 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,88 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,51-3,38 (m, 2H).
IV-40	417,3	2,19	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,18 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,42 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,05 (ddd, J=11,6, 3,5, 1,6 Hz, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2H не наблюдается.
IV-41	403,15	1,96	
IV-42	374,15	1,86	
IV-43	452,05	2,38	
IV-44	387,95	1,95	
IV-45	402	2,12	
IV-46	488,01	2,61	1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 10,07 (s, 1H), 9,37-9,31 (m, 1H), 8,53-8,43 (m, 2H), 7,07 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,02 (d, J=13,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J=14,1 Hz, 2H), 3,48 (ddd, J=112,4, 13,9, 6,1 Hz, 2H), 3,08 (t, J=12,9 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,42-2,02 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-47	404,3	1,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,56-9,48 (m, 1H), 9,14 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,22-3,09 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,87 (dd, J=13,2, 10,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J=0,9 Hz, 3H).
IV-48	376,2	1,79	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (t, J= 54,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,69 (td, J=11,2, 2,9 Hz, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H).
IV-49	360,2	1,72	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J=54,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J=15,5 Hz, 4H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H).
IV-50	374,3	1,88	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,91 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,69-4,11 (m, 2H), 3,22 (dd, J=13,4, 10,6 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J=13,9, 11,7, 2,9 Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 1H).
IV-51	399,3	1,58	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (t, J=1,5 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,38-3,21 (m, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 1H).
IV-52	408,3	2,51	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,88 (s, 1H), 9,23-9,17 (m, 1H), 8,94 (dd, J=2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (ddd, J=5,6, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,69 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J=8,2, 5,7, 0,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,80 (t, J=55,1 Hz, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,72-4,44 (m, 1H), 3,47 (dd, J=13,1, 11,5 Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,25 (ddd, J=11,5, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 1H).
IV-53	397,3	2,12	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,02-6,78 (m, 2H), 4,56-4,32 (m, 1H), 3,41 (dd, J=13,2, 10,7 Hz, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 1H).
IV-54	388,3	1,99	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 9,32 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43-8,33 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (t, J=54,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (d, J=6,5 Hz, 1H), 3,13-2,89 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,56-1,35 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-55	373,3	2,09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,25 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,70 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,14 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,09 (dd, J=13,1, 10,9 Hz, 1H), 2,98 (td, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H).
IV-56	410,1	1,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (s, 1H), 9,31 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,21 (t, J=54,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,87 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,18-2,98 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 1H).
IV-57	388,2	2,08	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,10 (s, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 2H), 1,13 (s, 4H).
IV-58	397,1	2,32	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (d, J=1,7 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,15 (t, J=54,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,5 Hz, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,71 (qd, J=11,8, 3,2 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).
IV-59	415,1	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,96 (d, J=6,5 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,83 (dt, J=13,2, 3,5 Hz, 1H), 1,71 (qd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).

IV-60	392,1	2,14	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,27-10,20 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,17 (dd, J=13,3, 10,8 Hz, 1H), 3,08 (td, J=13,0, 12,5, 2,8 Hz, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 1H).
IV-61	454,3	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,04 (s, 1H), 9,32 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J=54,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,11 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Hz, 3H). 2 C-H отсутствует
IV-62	454,3	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,05 (d, J=1,7 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J=47,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,78-4,18 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,58 (td, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,47 (dp, J=9,0, 6,6 Hz, 1H), 3,34 (ddd, J=10,6, 6,5, 2,5 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (t, J=12,1 Hz, 1H), 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-63	360,1	1,7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,09 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d, J=55,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,00-3,46 (m, 2H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 3H).
IV-64	383,2	2,17	
IV-65	397	2,3	
IV-66	424,15	2,04	
IV-67	383,1	1,95	
IV-68	393,85	2,33	
IV-69	385,8	1,9	
IV-70	410,05	1,93	
IV-71	410,1	1,97	
IV-72	333,14	1,84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (d, J=4,3 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,93-3,67 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,38 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,02 (s, 1H).
IV-73	373,2	2,23	
IV-74	439,3	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J=54,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,80-6,41 (m, 3H), 3,18 (ddd, J=13,8, 11,2, 3,1 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=13,3, 10,1 Hz, 1H), 2,88 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,87 (dt, J=12,9, 4,0 Hz, 1H), 1,78 (th, J=10,4, 3,5 Hz, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 1H). 2C-H отсутствует
IV-75	357,05	3,04	
IV-76	394,05	2,34	
IV-77	394	2,49	
IV-78	388,3	2,09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,80 (d, J=31,0 Hz, 4H), 3,66-3,60 (m, 4H), 2,11 (t, J=19,1 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H).
IV-79	401,3	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (q, J=1,5 Hz, 1H), 9,41 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,14 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,61 (dt, J=7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,24-8,04 (m, 2H), 7,88 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J=54,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,22 (d, J=1,2 Hz, 3H).
IV-80	365,05	1,62	
IV-81	347,04	2,28	
IV-82	370,15	2,43	
IV-83	386,25	1,63	
IV-84	381,1	1,85	
IV-85	345,19	2,92	
IV-86	401,3	1,8	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,26 (t, J=54,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,59-4,30 (m, 1H), 3,49-3,13 (m, 8H), 2,96-2,62 (m, 2H).
IV-87	415,95	1,97	
IV-88	375,05	2,3	
IV-89	389	1,73	
IV-90	375,05	2,18	
IV-91	359,1	2,25	
IV-92	441,05	2,11	
IV-93	427	2,04	
IV-94	440,3	1,96	
IV-95	454,1	2,05	
IV-96	409,3	2,4	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,14 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,00 (t, J=55,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,08 (p, J=2,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,59-2,46 (m,

			2H), 2,39 (s, 3H).
IV-97	411,4	2,4	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,92-9,85 (m, 1H), 9,29-9,25 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,87 (t, J= 55,2 Hz, 1H), 4,79-4,37 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,91 (tt, J=11,3, 3,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 2H).
IV-98	386,1	1,91	
IV-99	400,15	2,04	
IV-100	388,1	1,91	
IV-101	424,85	1,92	
IV-102	401,05	2,61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,04 (d, J=6,9 Hz, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,22 (td, J=54,3, 4,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J=18,4, 6,5 Hz, 1H), 4,04-3,84 (m, 3H), 3,74-3,53 (m, 1H), 3,38-3,01 (m, 3H), 2,22-2,06 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,53 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,30 (qd, J=12,2, 11,8, 5,1 Hz, 2H).
IV-103	330,92	2,74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,98 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J=54,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J=6,4 Hz, 4H), 1,71 (q, J=6,2, 5,4 Hz, 2H), 1,68-1,57 (m, 4H).
IV-104	333,04	2,11	
IV-105	344,99	2,88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J=54,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,82 (d, J=21,9 Hz, 4H), 1,54 (p, J=2,6 Hz, 4H).
IV-106	388,3	2,02	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (q, J=1,3 Hz, 1H), 9,30 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J=54,5 Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2H не наблюдается.
IV-107	388,3	2,07	
IV-108	388,3	2,04	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (t, J=54,4 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1H не наблюдается.
IV-109	388,3	2,01	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,92 (s, 1H), 9,31-9,24 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,15-6,85 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,36 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 3H не наблюдается.
IV-110	389,3	1,57	
IV-111	359,05	2,05	
IV-112	411,15	2,46	
IV-113	427,35	1,63	
IV-114	424,15	2,07	
IV-115	379,15	2,96	
IV-116	387,1	2,22	
IV-117	390	1,69	
IV-118	359,85	1,88	
IV-119	361,05	2,52	
IV-120	347,09	2,02	
IV-121	361,1	2,16	
IV-122	359,45	3,08	
IV-123	415,1	1,94	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,18 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53-8,44 (m, 1H), 7,45 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,14-6,54 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,47 (d, J=5,1 Hz, 3H), 3,37 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,33 (p, J=1,6 Hz, 2H), 2,93 (d, J=1,5 Hz, 2H), 2,43 (td, J=13,6, 4,9 Hz, 2H), 2,17 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,25 (s, 2H).
IV-124	438,56	2,12	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,18 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53-8,44 (m, 1H), 7,45 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,14-6,54 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,47 (d, J=5,1 Hz, 3H), 3,37 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,33 (p, J=1,6 Hz, 2H), 2,93 (d, J=1,5 Hz, 2H), 2,43 (td, J=13,6, 4,9 Hz, 2H), 2,17 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,25 (s, 2H).
IV-125	424,41	2,16	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,20 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J=55,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,58 (d, J=61,8 Hz, 1H), 2,97 (d, J=15,0 Hz, 6H), 2,67 (s, 1H), 2,41 (s, 2H).
IV-126	436,3	2,25	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,12 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,95 (t, J=55,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,13 (d, J=9,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,87 (t, J=7,1 Hz, 2H).

IV-127	438,3	2,2	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,84 (s, 1H), 8,96 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,72 (t, J=54,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,38-3,21 (m, 1H), 2,92 (t, J=12,9 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,78-1,44 (m, 4H), 1,12 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-128	390,3	1,72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (s, 1H), 9,32 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (t, J=54,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,10-3,51 (m, 6H), 2,95 (s, 2H).
IV-129	344,87	2,96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,75 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,09 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,99 (t, J=54,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J=6,6 Hz, 1H), 2,84 (ddd, J=13,3, 11,7, 2,9 Hz, 1H), 2,54 (dd, J=13,1, 10,6 Hz, 1H), 1,70-1,31 (m, 2H), 1,32-0,93 (m, 2H), 0,73 (d, J=6,6 Hz, 3H). Пик воды закрывает некоторые сигналы.
IV-130	370,88	3,17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,33 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J=54,7 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 2,99 (td, J=12,8, 3,0 Hz, 1H), 2,06 (dq, J=11,7, 5,8 Hz, 1H), 1,99-1,58 (m, 8H), 1,57-1,27 (m, 3H). Пик воды закрывает некоторые сигналы.
IV-131	359,43	3,04	
IV-132	472,38	3,07	
IV-133	486,23	3,13	
IV-134	359,58	3,1	
IV-135	343,27	2,83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,79 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,98 (t, J=54,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,58 (t, J=7,5 Hz, 1H), 1,76 (tt, J=11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,61-1,43 (m, 3H), 1,29-1,08 (m, 3H), 0,80 (dt, J=10,5, 5,8 Hz, 1H), 0,07 (d, J=4,2 Hz, 1H).
IV-136	361,43	2,26	
IV-137	345,12	2,95	
IV-138	361,3	2,16	
IV-139	443,1	0,64	
IV-140	386,1	0,69	
IV-141	422	1,99	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,22 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H).
IV-142	361,15	2,15	
IV-143	357,45	2,06	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,93 (s, 1H), 9,33-9,28 (m, 1H), 8,77 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,33 (pd, J=1,7, 0,7 Hz, 4H), 3,19 (dd, J=13,3, 10,7 Hz, 1H), 3,13-2,90 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H).
IV-144	450,1	2,29	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,86 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,26-6,89 (m, 2H), 3,99 (dt, J=7,5, 4,9 Hz, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 1H), 1,69-1,13 (m, 7H).
IV-145	464,15	2,38	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,14 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,84 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,20-7,03 (m, 1H), 6,94-6,80 (m, 1H), 4,12 (t, J=7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,87 (t, J=7,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,52 (dt, J=10,5, 5,3 Hz, 1H), 3,18 (td, J=14,1, 12,4, 6,9 Hz, 1H), 2,90 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,68 (s, 1H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 2H).
IV-146	431,1	2,34	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,16 (q, J=1,3 Hz, 1H), 9,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,07 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 8,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,71 (q, J=6,4 Hz, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,28 (t, J=54,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J=6,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H).
IV-147	416,7	2,25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,09 (d, J=1,4 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,07 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 2H), 7,60 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,20 (d, J=54,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H).
IV-148	417	2,37	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (q, J=1,4 Hz, 1H), 9,40 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,14 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,60 (dt, J=7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,03 (dt, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,68 (q, J=5,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J=54,3 Hz, 1H). Некоторые пики маскируются пиками растворителя
IV-149	409,2	2,49	
IV-150	436,25	1,99	
IV-151	487,26	2,68	
IV-152	438,4	2,23	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,86 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,40 (dd, J=6,7, 3,8 Hz, 1H).
IV-153	384	2,17	
IV-154	342,19	2,27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,13 (q, J=1,4 Hz, 1H), 9,36 (dd, J=4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,91-8,78 (m, 2H), 8,69 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72-7,64 (m,

			1H), 7,30 (t, J=54,4 Hz, 1H), 4,26 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,48 (t, J=7,3 Hz, 3H).
IV-155	381	2,06	
IV-156	371,1	2,06	
IV-157	363	2,56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,14 (q, J=1,4 Hz, 1H), 9,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,08 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (dt, J=7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,29 (t, J=54,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H).
IV-158	377	2,96	
IV-159	353	2,6	
IV-160	430,75	2,3	
IV-161	340,04	2,35	
IV-162	354,05	2,25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,18-10,05 (m, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,10-8,98 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,23-8,06 (m, 1H), 8,00 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,26 (t, J=54,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,66 (s, 2H).
IV-163	313,84	2,88	
IV-164	424,1	2,15	
IV-165	409,05	2,06	
IV-166	436,15	2,53	
IV-167	396	2,12	
IV-168	438,05	2,3	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,80 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,29-6,75 (m, 2H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 3H), 2,96 (dd, J=11,5, 1,3 Hz, 6H), 2,08 (dq, J=8,1, 4,6 Hz, 3H), 1,82 (dp, J=18,9, 6,3, 5,0 Hz, 1H).
IV-169	424,55	2,09	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,82 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,82 (dd, J=13,3, 7,6 Hz, 1H), 3,65 (dq, J=8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18 (d, J=10,0 Hz, 2H), 2,04 (ddd, J=12,6, 7,7, 4,2 Hz, 2H), 1,91-1,78 (m, 3H).
IV-170	438,05	2,39	
IV-171	478,16	2,7	
IV-172	480,11	2,34	
IV-173	474	2,19	
IV-174	414,3	2,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,09 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J=54,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,30 (t, J=12,3 Hz, 1H), 3,20 (td, J=12,6, 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,65 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2H не наблюдается.
IV-175	359,8	2,16	
IV-176	385,1	2,16	
IV-177	410	1,97	
IV-178	442,1	2,52	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (s, 1H), 9,56-9,02 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,14-6,59 (m, 2H), 3,96 (tt, J=9,8, 4,2 Hz, 1H), 3,43-3,13 (m, 7H), 2,26-1,66 (m, 5H). 1 обменивающийся протон не наблюдается.
IV-179	425,1	1,97	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,08-9,84 (m, 1H), 9,35-9,20 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,22-6,84 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,73-3,46 (m, 3H), 2,18 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,00 (td, J=8,3, 6,7, 4,8 Hz, 1H), 1,77 (ddt, J=8,8, 5,7, 3,5 Hz, 2H). обменивающиеся протоны не наблюдаются
IV-180	442,2	2,48	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (s, 1H), 9,56-9,02 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,14-6,59 (m, 2H), 3,96 (tt, J=9,8, 4,2 Hz, 1H), 3,43-3,13 (m, 7H), 2,26-1,66 (m, 5H). 1 обменивающийся протон не наблюдается.
IV-181	424,7	1,96	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,82 (s, 1H), 9,36-9,30 (m, 1H), 8,78 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,19-6,88 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,02 (dq, J=9,6, 4,8, 4,1 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J=19,8, 13,4, 10,5 Hz, 2H), 2,17 (dd, J=10,3, 5,8 Hz, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 2H). Обменивающиеся протоны не наблюдаются.
IV-182	367,1	1,67	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,60 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (dd, J=5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=0,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=6,5, 4,2 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,76 (ddd, J=11,1, 6,7, 4,2 Hz, 4H), 2,20 (s, 3H).
IV-183	367,05	1,56	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,51 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,69-8,49 (m, 2H), 8,27 (d, J=7,1 Hz, 2H), 6,74 (d, J=74,5 Hz, 1H), 3,90-3,73 (m, 9H), 2,24-2,11 (m, 2H).
IV-184	366,15	1,83	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,51 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,69-8,49 (m, 2H), 8,27 (d, J=7,1 Hz, 2H), 6,74 (d, J=74,5 Hz, 1H), 3,90-3,73 (m, 9H), 2,24-2,11 (m, 2H).
IV-185	417,1	2,21	

IV-186	417	2,21	
IV-187	337,94	2,35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,88 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 3,07 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,51 (d, J=12,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,16 (s, 1H), 1,01 (d, J=6,6 Hz, 3H). 1 пик протона маскируется пиками растворителя
IV-188	381,1	1,86	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,90 (dt, J=29,0, 5,2 Hz, 4H), 3,61 (q, J=6,0 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
IV-189	430,3	2,19	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (dd, J=1,5, 0,7 Hz, 1H), 9,24-9,18 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,98 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,64 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J=11,6, 6,6, 3,6 Hz, 1H), 3,55 (dd, J=14,4, 11,9 Hz, 1H), 3,15 (dd, J=14,5, 11,5 Hz, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-190	381,24	1,58	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,51-10,42 (m, 1H), 9,21 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=11,9, 6,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,94 (s, 5H), 3,65 (dt, J=22,5, 6,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,10 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,39 (dd, J=6,7, 3,3 Hz, 1H). один пик протона маскируется пиками растворителя
IV-191	388,3	2,05	
IV-192	397,2	2,19	
IV-193	397,3	2,24	
IV-194	388,3	2,1	
IV-195	444,3	2,35	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,34-10,23 (m, 1H), 9,21 (dd, J=1,3, 0,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,62-4,44 (m, 1H), 3,71 (t, J=13,1 Hz, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,60 (d, J=6,4 Hz, 3H).
IV-196	381,09	1,72	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,45 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,61 (d, J=0,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,78 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,60 (dt, J=10,8, 4,0 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
IV-197	373,05	2,1	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,21 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,19-9,13 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,75 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,14-6,82 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 8H), 2,20 (s, 3H).
IV-198	347,54	1,99	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,32 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,97-3,68 (m, 8H), 2,24 (s, 3H).
IV-199	431,1429	2,41	
IV-200	431,1	2,39	
IV-201	431	2,39	
IV-202	431,1	2,41	
IV-203	390,3	1,81	
IV-204	322,79	2,42	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,65 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80-7,55 (m, 1H), 7,28 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 5H), 3,60-3,37 (m, 1H), 3,24-3,01 (m, 4H), 2,27-1,95 (m, 2H).
IV-205	337,09	2,67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,44 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 2,92 (td, J=12,4, 2,8 Hz, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 1,91-1,46 (m, 4H), 1,32-1,10 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,5 Hz, 3H).
IV-206	396,3	2,01	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,92 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,08-4,95 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,64 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,54 (dd, J=14,4, 11,9 Hz, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-207	430,4	2,13	
IV-208	430,3	2,19	
IV-209	389,05	2,4	1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 10,59 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,29 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,57 (dd, J=2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79-7,66 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J=2,6, 1,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 7H), 3,91 (dt, J=7,2, 2,5 Hz, 4H), 3,77 (ddd, J=11,0, 6,7, 4,0 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).
IV-210	392,1	1,58	1H NMR (400 MHz, хлороформ-d) δ 10,46 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,02 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,59 (dt, J=13,3, 3,0 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,87 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,48 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,71 (dd, J=13,0, 10,9 Hz, 1H), 2,45 (d, J=17,8 Hz, 1H), 2,31 (ddd, J=17,5, 10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,76 (dd, J=12,3, 3,1 Hz, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H).
IV-211	416,3	2,08	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,32 (s, 1H), 9,26-9,13 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H).

IV-212	339,34	1,96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (s, 1H), 10,14-9,91 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88-7,73 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J=14,3 Hz, 2H), 3,59 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,37 (t, J=13,1 Hz, 2H), 3,19 (dt, J=26,6, 13,0 Hz, 3H), 2,95-2,83 (m, 3H). обменивающиеся протоны не наблюдаются
IV-213	396,3	2,1	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,92 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,08-4,95 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,64 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,54 (dd, J=14,4, 11,9 Hz, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-214	396,3	2,09	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,92 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 6,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,08-4,95 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,64 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,54 (dd, J=14,4, 11,9 Hz, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-215	431,3	2,45	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,19 (s, 1H), 9,25 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,91 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,88 (td, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,61-3,46 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-216	397,2	2,29	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,88 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,78 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,73 (dd, J=10,9, 2,7 Hz, 1H), 4,66-4,48 (m, 1H), 4,48-4,31 (m, 1H), 3,88 (ddd, J=10,8, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=13,1, 11,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, J=13,1, 10,7 Hz, 1H), 1,35 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-217	397,2	2,29	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,88 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,78 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,73 (dd, J=10,9, 2,7 Hz, 1H), 4,66-4,48 (m, 1H), 4,48-4,31 (m, 1H), 3,88 (ddd, J=10,8, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=13,1, 11,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, J=13,1, 10,7 Hz, 1H), 1,35 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-218	431,3	2,47	
IV-219	339,19	1,9	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,64 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,45 (d, J=26,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,45-3,78 (m, 2H), 3,72-3,42 (m, 1H), 2,43-1,82 (m, 3H), 1,63 (d, J=9,6 Hz, 1H). 3 пика протонов маскируются пиками растворителя
IV-220	352,89	2,13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,44 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78-7,61 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,62-4,04 (m, 2H), 3,42 (dd, J=15,3, 6,2 Hz, 1H), 3,15-2,91 (m, 2H), 2,09 (dd, J=9,7, 4,5 Hz, 1H), 1,97-1,71 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,42 (dd, J=11,9, 3,4 Hz, 1H). 1 обменивающийся протон не наблюдается
IV-221	353,45	2,06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,47 (dd, J=3,0, 1,4 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83-7,56 (m, 2H), 7,35 (dd, J=11,1, 7,4 Hz, 1H), 7,00-6,75 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,33 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,30 (d, J=6,2 Hz, 1H), 2,99 (dtd, J=18,3, 12,8, 2,7 Hz, 2H), 2,21-2,01 (m, 1H), 1,91-1,60 (m, 2H), 1,49-1,10 (m, 3H). 1 пик протона не наблюдается - маскируется пиком растворителя
IV-222	444,4	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,20 (d, J=44,8 Hz, 1H), 9,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,15-4,53 (m, 1H), 4,25 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,93-3,71 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,97-2,71 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,11 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-223	444,4	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35-9,99 (m, 1H), 9,18-9,13 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,76 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,17-4,97 (m, 1H), 4,76-4,59 (m, 1H), 4,25 (d, J=3,6 Hz, 2H), 3,92-3,74 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,97-2,70 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-224	444,3	2,38	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35-9,99 (m, 1H), 9,18-9,13 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,76 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,17-4,97 (m, 1H), 4,76-4,59 (m, 1H), 4,25 (d, J=3,6 Hz, 2H), 3,92-3,74 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,97-2,70 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-225	354,7	2,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,37 (s, 1H), 10,61 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17-8,06 (m, 3H), 7,95 (dd, J=6,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,57 (dt, J=8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,86 (ddd, J=3,2, 2,0, 1,0 Hz, 1H).
IV-226	381,15	2,28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,49 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J=12,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 2,87 (td, J=12,8, 2,5 Hz, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,50 (tt, J=12,1, 3,2 Hz, 1H), 1,39-1,23 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).
IV-227	379	1,84	
IV-228	392,1	2,02	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,57-10,51 (m, 1H), 9,05 (t, J=1,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,27 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,71 (t, J=3,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J=2,9 Hz, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,68 (dq, J=11,3, 4,1, 3,6 Hz, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 3,04-2,84 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,26 (dt, J=13,2, 4,7 Hz, 1H), 1,95 (dt, J=8,3, 4,0 Hz, 1H), 1,80 (dd, J=10,2, 4,9 Hz, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H).
IV-229	396	1,95	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,89 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Hz,

			3H), 3H не наблюдается.
IV-230	396	1,95	
IV-231	416	2,03	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 9,19 (dd, J=1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,66-4,31 (m, 2H), 3,95 (dd, J=10,6, 3,3 Hz, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 3,03-2,93 (m, 1H).
IV-232	416	2,03	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 9,19 (dd, J=1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,66-4,31 (m, 2H), 3,95 (dd, J=10,6, 3,3 Hz, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 3,03-2,93 (m, 1H).
IV-233	362,1	2,72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,42 (s, 1H), 10,41 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24-8,10 (m, 2H), 7,95 (dd, J=7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,70-7,49 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H).
IV-234	337,09	2,65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,41 (s, 1H), 10,62 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (dd, J=7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,13 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,66-7,45 (m, 3H), 7,30 (dd, J=8,1, 7,4 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J=3,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H).
IV-235	397,1	1,79	
IV-236	397,3	1,81	
IV-237	382	1,84	
IV-238	382	1,84	
IV-239	338,64	1,68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,24 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,33 (s, 6H).
IV-240	325,84	1,64	1H NMR (400 MHz, хлороформ/метанол-d4) δ 10,54 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,59 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 11H), 3,92-3,77 (m, 10H), 3,42 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,33 (p, J=1,6 Hz, 4H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,83 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,37 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H).
IV-241	353,85	1,83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,78-8,68 (m, 1H), 8,36 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,91 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,81-3,54 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,14 (qt, J=8,7, 4,4 Hz, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 1,99-1,77 (m, 3H), 1,75-1,43 (m, 4H).
IV-242	353,9	1,74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,14 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,04 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,66 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,28-3,15 (m, 2H), 3,03-2,63 (m, 2H), 1,71-1,39 (m, 4H), 1,38-1,01 (m, 3H). 1 протон маскируется пиком растворителя
IV-243	354	1,69	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,50 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,15-9,07 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (dd, J=17,3, 6,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J=0,6 Hz, 3H), 6,64 (dd, J=15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,33 (dtd, J=3,2, 1,6, 0,6 Hz, 5H), 3,15 (s, 1H), 2,21 (dt, J=11,6, 6,2 Hz, 1H), 2,01 (d, J=0,6 Hz, 1H), 1,51-1,34 (m, 1H).
IV-244	397,2	2,24	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,98 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (dd, J=11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,87 (td, J=11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-245	397,2	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,77 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,94 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-246	410,1	2,1	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,81 (s, 1H), 8,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,73 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,19-4,95 (m, 1H), 4,27 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,96-2,67 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-247	410	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,87-9,77 (m, 1H), 9,10-8,98 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,79 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,79-4,58 (m, 1H), 4,34-4,16 (m, 1H), 4,13 (d, J=3,6 Hz, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-248	381,25	1,57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45-9,40 (m, 1H), 8,15 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,62 (d, J=0,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,05 (td, J=10,3, 5,2 Hz, 1H), 2,51-2,35 (m, 3H), 1,83 (t, J=0,8 Hz, 2H), 1,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 1,17-0,98 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,66-0,51 (m, 2H).
IV-249	380,9	1,57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,12 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,07 (dd, J=9,4, 4,5 Hz, 1H), 2,88-2,53 (m, 3H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (t, J=9,6 Hz, 2H). 1 обменивающийся протон не наблюдается
IV-250	417,1	1,68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,12 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,07 (dd, J=9,4, 4,5 Hz, 1H), 2,88-2,53 (m, 3H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (t, J=9,6 Hz, 2H). 1 обменивающийся протон не наблюдается
IV-251	417,05	1,76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m,

			1H), 7,20 (q, J=4,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,62 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H).
IV-252	417,05	1,67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,03 (q, J=4,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,49 (tt, J=11,9, 3,8 Hz, 1H), 3,13 (td, J=13,0, 2,6 Hz, 2H), 2,63 (d, J=4,6 Hz, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,61 (qd, J=12,5, 4,3 Hz, 2H).
IV-253	362,85	1,73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,87 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,41 (t, J=5,9 Hz, 1H).
IV-254	349,14	1,78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,81 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,59 (ddd, J=13,2, 9,0, 3,3 Hz, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,02 (ddt, J=13,5, 6,8, 3,6 Hz, 2H), 1,81 (dtd, J=12,8, 8,8, 3,6 Hz, 2H).
IV-255	415,3	2,48	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H), 9,40-9,34 (m, 1H), 9,25 (t, J= 1,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,00 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J= 1,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,89-4,66 (m, 1H), 4,57 (ddd, J=10,5, 6,3, 4,0 Hz, 1H), 4,48-4,21 (m, 1H), 3,62 (dd, J=13,0, 10,1 Hz, 1H), 3,21 (ddd, J= 13,9, 11,5, 3,1 Hz, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H).
IV-256	339,14	1,61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,25 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,39 (dd, J=12,7, 8,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 2H). 1 пик протона маскируется пиками растворителя
IV-257	392,95	1,69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,25 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,94 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,53 (dt, J=13,4, 3,0 Hz, 1H), 3,55 (dt, J=8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,11 (td, J=12,6, 3,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=13,2, 11,0 Hz, 1H), 2,85-2,52 (m, 1H), 2,30 (dd, J=7,7, 5,0 Hz, 2H), 2,18 (dd, J=10,1, 6,1 Hz, 1H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,76-1,53 (m, 2H).
IV-258	349,29	1,98	
IV-259	391,1	2,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,77 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,74-3,58 (m, 8H), 2,08 (d, J=1,1 Hz, 3H).
IV-260	380	1,52	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,68-10,49 (m, 1H), 9,14-9,00 (m, 1H), 8,52-8,34 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 1H), 3,96-3,66 (m, 8H), 3,11-2,97 (m, 3H), 2,32-2,13 (m, 3H). обменивающийся протон не наблюдается
IV-261	337,99	2,17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,05 (td, J=13,2, 3,0 Hz, 1H), 1,84-1,65 (m, 5H), 1,46 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-262	392,85	1,51	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,95 (q, J=7,6 Hz, 1H), 3,60-3,35 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 4H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,26 (dt, J=11,6, 5,9 Hz, 1H), 1,84 (dh, J=10,1, 6,3, 4,1 Hz, 2H), 1,67 (dtt, J=14,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H).
IV-263	393,1	1,67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 3H), 4,19 (d, J=17,5 Hz, 1H), 3,69-3,49 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,03 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,81 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,50 (qt, J=13,2, 3,5 Hz, 1H), 1,37-1,19 (m, 2H).
IV-264	352,09	2,39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,97 (dq, J=10,6, 8,0, 6,6 Hz, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,60-1,39 (m, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,03-0,90 (m, 5H).
IV-265	379,1	1,89	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,09 (td, J=12,5, 3,1 Hz, 1H), 2,82 (dq, J=13,9, 3,6, 3,1 Hz, 2H), 2,70 (dd, J=13,0, 10,7 Hz, 1H), 2,14 (td, J=11,9, 3,2 Hz, 1H), 2,02-1,84 (m, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 2H), 1,35-1,12 (m, 2H).
IV-266	382	1,74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,85 (s, 4H), 1,79-1,70 (m, 4H).
IV-267	381	1,49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,53-10,45 (m, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,52 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,15 (d, J=9,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 2H).
IV-268	379	1,45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,13 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, J=2,3 Hz, 1H),

			6,73 (d, J=6,2 Hz, 1H), 3,80 (d, J=17,3 Hz, 1H), 3,66 (tt, J=10,2, 4,7 Hz, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,91 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,52 (qd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H).
IV-269	380	1,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,60 (tt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 1,92 (dq, J=8,1, 6,8 Hz, 2H), 1,77-1,57 (m, 6H).
IV-270	352,04	1,58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,46 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 7,79 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,78 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,23 (t, J=7,0 Hz, 2H).
IV-271	352,09	2,38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,07 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,63 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,01 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J=3,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,84 (qd, J=6,9, 2,9 Hz, 2H), 1,32 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,12 (d, J=6,7 Hz, 4H), 0,87 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-272	381	1,55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,44 (dd, J=6,3, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=6,4, 2,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,28 (dd, J=31,7, 13,3 Hz, 2H), 3,84 (dd, J=58,1, 12,1 Hz, 1H), 3,46 (d, J=68,3 Hz, 1H), 3,13-2,87 (m, 1H), 2,09 (d, J=17,0 Hz, 3H), 1,25 (d, J=6,6 Hz, 2H), 1,17 (d, J=6,6 Hz, 2H). Примечание: очевидно наличие поворотных изомеров.
IV-273	393	1,59	
IV-274	393	1,59	
IV-275	487,2	2,72	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,06 (s, 1H), 9,12 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,10-6,83 (m, 2H), 4,64-4,50 (m, 2H), 3,56 (dd, J=13,7, 3,9 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=13,7, 9,3 Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,38-2,07 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-276	394	1,81	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,26 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,09 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,79 (tt, J=6,3, 3,8 Hz, 6H), 3,70 (dd, J=6,6, 3,9 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
IV-277	393	1,75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,04 (tt, J=7,7, 4,9 Hz, 1H), 0,78 (tt, J=7,9, 2,9 Hz, 4H).
IV-278	424,3	2,25	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,91 (s, 1H), 9,02 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J=4,2 Hz, 1H), 3,70 (ddd, J=11,7, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,58 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,38 (d, J=7,2 Hz, 3H).
IV-279	456,1	2,17	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,87 (s, 1H), 8,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,94 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,93 (d, J=4,1 Hz, 1H), 3,68 (dtd, J=13,1, 6,5, 3,7 Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 1,58 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,36 (d, J=7,1 Hz, 3H), 2H не наблюдается.
IV-280	388,2	2,08	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,07 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,39-5,08 (m, 1H), 5,08-4,95 (m, 1H), 4,28 (dd, J=11,8, 3,9 Hz, 1H), 4,12-3,87 (m, 2H), 3,75-3,56 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-281	388,2	2,07	
IV-282	424	2,21	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,06-9,73 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,34-4,98 (m, 1H), 4,63-4,44 (m, 1H), 4,15 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,97-3,74 (m, 1H), 3,13-2,98 (m, 1H), 2,98-2,68 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-283	424	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,06-9,73 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,34-4,98 (m, 1H), 4,63-4,44 (m, 1H), 4,15 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,97-3,74 (m, 1H), 3,13-2,98 (m, 1H), 2,98-2,68 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-284	392,15	2,02	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,62 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,06 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,10-3,56 (m, 8H), 2,00 (d, J=4,5 Hz, 1H), 1,01-0,80 (m, 4H).
IV-285	401,05	1,91	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38-10,29 (m, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 8,61 (d, J=10,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 6,86 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,94-3,71 (m, 4H), 3,67-3,59 (m, 4H), 2,10 (s, 3H).
IV-286	384	2,13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,83-9,78 (m, 1H), 9,13 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,50 (dt, J=13,3, 3,0 Hz, 2H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,03 (td, J=13,2, 12,7, 3,4 Hz, 1H), 2,90-2,68 (m, 2H), 2,29 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 2H), 2,08 (ddd, J=12,3, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 2H), 0,97 (s, 1H).
IV-287	454,2	2,17	

IV-288	456,2	2,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,10 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,81-9,66 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,19-9,07 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,14-7,60 (m, 1H), 7,02 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,47-4,90 (m, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,72-4,12 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 3H).
IV-289	401,1	1,89	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,21 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,68 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48-8,35 (m, 2H), 7,60 (ddd, J=8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J=21,4 Hz, 4H), 3,63 (dd, J=6,6, 3,9 Hz, 4H), 2,09 (s, 3H).
IV-290	388	2,05	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,73-7,59 (m, 2H), 6,81 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,86 (td, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=11,2, 4,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=11,2, 6,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-291	388	2,05	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,73-7,59 (m, 2H), 6,81 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,86 (td, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=11,2, 4,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=11,2, 6,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-292	472	2,6	
IV-293	384	2,16	
IV-294	384	2,15	
IV-295	472	2,59	
IV-296	472	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,70-7,45 (m, 2H), 6,82 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,26 (vbrs, 2H), 3,92 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,83 (dt, J=14,5, 7,3 Hz, 1H), 2,73 -2,66 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,74 (t, J=7,1 Hz, 3H). (NB T=350K)
IV-297	399,95	2,32	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,97 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,03 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,54-7,39 (m, 3H), 6,57 (d, J=6,2 Hz, 1H), 3,80-3,65 (m, 8H), 2,20 (s, 3H).
IV-298	456,9	1,96	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,16 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 6,64 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,92 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,84-3,70 (m, 7H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
IV-299	444,15	2,52	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,91-9,85 (m, 1H), 8,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,55 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,10 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,78-3,67 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,45 (t, J=6,9 Hz, 3H).
IV-300	404,65	1,77	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,70 (s, 1H), 8,97 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,54 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,81-3,65 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).обменивающийся протон не наблюдается
IV-301	424,95	2,11	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,35 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,26 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=6,2, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=16,5, 7,9 Hz, 2H), 7,85 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,74-6,66 (m, 1H), 3,95-3,69 (m, 8H), 2,19 (d, J=1,3 Hz, 3H).
IV-302	432,85	1,91	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,31 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,50 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,30 (t, J=5,7 Hz, 1H), 5,20 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,57 (dd, J=22,5, 5,7 Hz, 3H), 3,64 (t, J=5,2 Hz, 4H), 2,10 (s, 3H).
IV-303	443	1,84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,34 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,25-8,14 (m, 2H), 7,97 (dt, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 2,11 (s, 3H).
IV-304	443	2,88	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (brs, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,31 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 6,91 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,86 (vbrs, 1H), 4,38 (vbrs, 1H), 2,75 (t, J=12,5 Hz, 1H), 1,88 (dd, J=12,7, 4,0 Hz, 1H), 1,79 (td, J=11,2, 6,0 Hz, 1H), 1,70 (q, J=12,3 Hz, 1H), 1,09 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 1,01 (d, J=6,8 Hz, 3H). Снят при 350K
IV-305	401,3	2,03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (d, J=9,4 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,81 (d, J=29,4 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=6,3, 1,6 Hz, 1H), 7,92-7,70 (m, 2H), 7,06 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,90-4,74 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,54 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 1,44 (t, J=5,9 Hz, 3H), 1,21 (d, J=7,0 Hz, 3H).
IV-306	443,1	1,83	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,84 (s, 1H), 9,02 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J=3,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 6,91 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,90 (td, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,63-3,48 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-307	418,15	1,92	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,66 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (dd, J=6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,86-3,68 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

IV-308	430,05	2,01	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (dt, J=7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (dt, J=7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,91 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,83-3,71 (m, 6H), 3,33 (p, J=1,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).
IV-309	416	2,03	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,18 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,91 (dtd, J=7,9, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,42-3,16 (m, 4H), 1,34 (s, 3H).
IV-310	443	2,84	
IV-311	443	2,84	
IV-312	441	1,84	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,94 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,3 Hz, 2H), 6,85 (d, J=6,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,96 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,58 (ddd, J=13,3, 12,1, 4,7 Hz, 1H), 1,55 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-313	401	2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,66 (d, J=4,0 Hz, 1H), 2,20 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,57 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-314	401	2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,34 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (dd, J=6,3, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,27 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,03 (dd, J=5,3, 2,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,36-1,27 (m, 3H), 1,11 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-315	431	2,36	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,86 (td, J=12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2H не наблюдается.
IV-316	397,2	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,93-9,81 (m, 1H), 8,97-8,87 (m, 1H), 8,60-8,50 (m, 1H), 8,36 (ddd, J=7,5, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 1H), 1,51 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-317	416,2	2,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H), 9,43-9,25 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,40 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,39-4,05 (m, 1H), 3,50 (dd, J=13,2, 9,8 Hz, 1H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1H не наблюдается.
IV-318	431,2	2,38	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,23-9,15 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,64 (s, 2H), 6,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,86 (td, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H), 1,14 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2H не наблюдается.
IV-319	429,1	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,18 (dd, J=1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J=1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J=14,2 Hz, 1H), 4,60 (q, J=3,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=14,1, 3,5 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J=13,4, 11,3, 3,6 Hz, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H), 0,84 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-320	429,1	2,59	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,19 (dd, J=1,3, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J=1,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J=1,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J=1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,73-4,45 (m, 1H), 3,94 (td, J=11,2, 4,5 Hz, 1H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,50 (qd, J=12,9, 4,4 Hz, 1H), 1,35-1,18 (m, 2H), 0,83 (d, J=6,5 Hz, 3H).
IV-321	417	2,73	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,21 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,58 (dd, J=13,3, 9,7 Hz, 1H), 3,40 (t, J=12,0 Hz, 1H), 3,19 (tt, J=9,9, 4,0 Hz, 1H), 2,16 (dt, J=13,0, 4,3 Hz, 1H), 1,94 (dtd, J=13,8, 10,5, 3,9 Hz, 1H), 1,86 (dt, J=13,0, 4,1 Hz, 1H), 1,77-1,60 (m, 1H).
IV-322	417,2	1,85	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,56-4,11 (m, 2H), 3,22 (dd, J=13,3, 10,4 Hz, 1H), 3,14 (ddd, J=13,6, 11,3, 3,0 Hz, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 1H).
IV-323	458,1	2,43	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,24 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 6,91 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J=4,6 Hz, 1H), 3,96-3,79 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,46 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,36 (d, J=7,1 Hz, 3H).
IV-324	462,1	2,53	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 10,21 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,68 (s, 2H), 4,85 (замаскированный, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,15-3,00 (m, 2H, 1,30 (d, 3H), 1,24 (d, 3H).
IV-325	415,3	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 14,35 (d, J=93,1 Hz, 2H), 10,22 (s, 1H), 9,38 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,09 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J=1,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,95-4,16 (m, 2H), 3,27 (dd, J=13,1, 10,6 Hz, 1H), 3,19 (td, J=13,3, 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 1H).

IV-326	416,2	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (d, J=2,9 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,95 (dd, J=6,6, 2,1 Hz, 1H), 4,84-4,20 (m, 2H), 3,45 (t, J=11,8 Hz, 1H), 3,30 (t, J=12,2 Hz, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H).
IV-327	444,2	2,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,16-1,03 (m, 3H).
IV-328	442,9	2,21	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,07-10,01 (m, 1H), 8,98 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=11,7, 3,8 Hz, 1H), 3,89 (td, J=12,0, 3,3 Hz, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-329	442,9	2,21	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,07-10,01 (m, 1H), 8,98 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=11,7, 3,8 Hz, 1H), 3,89 (td, J=12,0, 3,3 Hz, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-330	472,3	2,76	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24-10,04 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,02-8,91 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,12 (dd, J=6,3, 3,1 Hz, 1H), 5,42-5,04 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,20 (d, J=24,8 Hz, 1H), 2,16 (d, 1H), 1,25 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,15-1,11 (m, 3H). 2 C-H отсутствует
IV-331	417,3	1,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,85-4,52 (m, 1H), 4,52-4,19 (m, 1H), 3,51 (dd, J=13,2, 10,1 Hz, 1H), 3,44-3,26 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 1H).
IV-332	392,2	2,24	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,21 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,14-9,00 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,76-4,59 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,46-4,27 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,14 (dtd, J=12,6, 11,1, 4,1 Hz, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 1H).
IV-333	430,3	2,16	1H NMR (500MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,70 (broad s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).
IV-334	449,3	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 10,11 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).
IV-335	449	2,65	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 10,11 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (замаскированный, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).
IV-336	458,3	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,25 (d, J=71,8 Hz, 1H), 9,21 (d, J=10,7 Hz, 1H), 8,78-8,60 (m, 1H), 8,46-8,26 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 6,77 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,98 (d, J=57,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J=6,7 Hz, 1H), 4,12 (d, J=71,1 Hz, 1H), 3,26 (qd, J=6,7, 4,2 Hz, 1H), 1,30 (t, J=13,3 Hz, 6H), 1,21-1,04 (m, 3H).
IV-337	458,3	2,42	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,13 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (dd, J=6,2, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J=3,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,58-5,08 (m, 1H), 4,45 (d, J=56,4 Hz, 1H), 3,71 (h, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 1,42 (dd, J=6,7, 2,4 Hz, 3H), 1,34 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,29-1,14 (m, 3H).
IV-338	422,3	1,97	
IV-339	422,3	1,96	
IV-340	427,2	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 14,34 (s, 1H), 9,88 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,11 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,07 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J=1,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,93-4,53 (m, 1H), 4,53-4,12 (m, 1H), 3,26 (dd, J=13,1, 10,5 Hz, 1H), 3,17 (ddd, J=14,0, 11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 1H).
IV-341	372,3	2,09	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 14,34 (s, 1H), 10,26 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,32 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,07 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J=1,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,54-4,19 (m, 1H), 3,26 (dd, J=13,1, 10,5 Hz, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,01 (d, J=3,9 Hz, 1H), 2,16 (dd, J=12,7, 3,6 Hz, 1H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 1H).
IV-342	442,2	2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,12 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,89 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,61-3,44 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-343	440,2	1,94	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,01 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,78 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J=7,0 Hz, 3H).
IV-344	442,3	2,02	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 6,78 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,74 (dd, J=12,8, 11,1 Hz, 1H), 1,28 (d, J=6,3 Hz, 3H).
IV-345	444,4	2,29	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,44 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,28 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,11-4,88 (m, 1H), 4,75-4,43 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,15-2,75 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25-1,01 (m, 3H).

IV-346	427,3	2,42	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,90 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,91 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,71 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,26-3,02 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,18 (dd, J=12,9, 4,0 Hz, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,6 Hz, 1H).
IV-347	382,3	1,77	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,91 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48-8,33 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,27-4,14 (m, 1H), 3,70-3,47 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 1H).
IV-348	427,9	1,78	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,03 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,26-3,11 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 1H).
IV-349	410,1	2,02	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,95 (s, 1H), 8,97 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (d, J=6,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,32 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,12-0,94 (m, 3H).
IV-350	442,1	1,94	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,99 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 6,76 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,21 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,01 (td, J=12,6, 3,7 Hz, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-351	442,1	1,94	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,03-9,93 (m, 1H), 8,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,77 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 4H), 4,28 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=13,2, 3,9 Hz, 1H), 1,16 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-352	444,4	2,21	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,33 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,56 (d, J=2,6 Hz, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 1,33 (q, J=8,6 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3H).
IV-353	410,3	2,1	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,85 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,76 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,29 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,05-2,94 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).
IV-354	456,3	2,12	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,94 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,65-4,46 (m, 3H), 4,25 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,05-2,88 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).
IV-355	441,3	2,29	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (dd, J=6,5, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (dd, J=13,0, 4,1 Hz, 1H), 1,98 (dt, J=13,5, 3,7 Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,78 (ddt, J=13,1, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 2H не наблюдается.
IV-356	437,3	2,25	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,02 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,56 (t, J=2,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63-2,45 (m, 2H).
IV-357	430,1	2,1	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30-10,11 (m, 1H), 9,15 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,74 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,19 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,00 (td, J=12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H), 3H не наблюдается.
IV-358	430,1	2,1	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30-10,11 (m, 1H), 9,15 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,74 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,19 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,00 (td, J=12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H), 3H не наблюдается.
IV-359	445,3	2,16	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,37-1,19 (m, 3H).
IV-360	428	2,42	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,91 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,91 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,71 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,86 (tt, J=10,9, 3,9 Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,92 (dp, J=13,4, 3,3 Hz, 1H), 1,85-1,64 (m, 2H).
IV-361	427	2,42	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,92 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,91 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,72 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,86 (tt, J=10,9, 4,0 Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 2H).
IV-362	425	2,23	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,56-4,36 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H).
IV-363	425	2,23	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,56-4,36 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H).
IV-364	442	2,01	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,85 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 6,72 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,10-2,89 (m, 2H), 2,71 (t, J=11,9 Hz, 1H), 1,27 (d, J=6,3 Hz, 3H).

IV-365	440	2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,85 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 6,72 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,99 (dd, J=11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,10-2,89 (m, 2H), 2,71 (t, J=11,9 Hz, 1H), 1,27 (d, J=6,3 Hz, 3H).
IV-366	450,1	2,24	
IV-367	450,1	2,25	
IV-368	450,1	2,25	
IV-369	444,1	2,28	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (d, J=74,1 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,02 (d, J= 46,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,23-3,09 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 1,36 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,28-1,02 (m, 3H).
IV-370	444,1	2,28	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (d, J=74,1 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,02 (d, J= 46,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,23-3,09 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 1,36 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,28-1,02 (m, 3H).
IV-371	428,2	1,67	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,8 (m, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,70 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,30 (br s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,85 (m, 1H).
IV-372	456,2	1,99	
IV-373	456,3	2,06	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,05 (s, 1H), 8,96 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,23 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).
IV-374	441	2,28	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,84-6,70 (m, 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H).
IV-375	441	2,28	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,84-6,70 (m, 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H).
IV-376	456	2,04	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,04 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71-8,53 (m, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,24 (dd, J=4,0, 1,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,06 (ddd, J= 10,2, 6,2, 3,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 1,43-1,18 (m, 3H), 1,05 (s, 3H).
IV-377	454	2,03	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,98 (s, 1H), 8,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J=16,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,23 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,05 (ddt, J=9,1, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,33 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H).
IV-378	416,3	2,41	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,80-4,40 (m, 2H), 3,30 (замаскированный, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,66 (m, 1H).
IV-379	429,4	2,61	
IV-380	431,4	2,26	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,24 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,98 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J=1,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J=11,1, 2,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,04-3,88 (m, 1H), 3,21 (dd, J=13,0, 11,0 Hz, 1H), 2,92 (dd, J=13,2, 10,7 Hz, 1H), 1,39 (d, J= 6,2 Hz, 3H).
IV-381	431,4	2,22	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,34 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,34-5,25 (m, 1H), 4,64 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,20-4,02 (m, 1H), 3,88 (dd, J=13,9, 4,2 Hz, 2H), 3,27 (dd, J=13,1, 8,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-382	410,3	2,12	
IV-383	456,3	2,14	
IV-384	469,3	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,83 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,44 (dd, J=13,2, 10,7 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,10 (tt, J=11,3, 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,43 (d, J=7,0 Hz, 6H).
IV-385	467,3	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,05 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,68-6,56 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,38 (p, J=7,0 Hz, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 1,47 (d, J=7,1 Hz, 6H).
IV-386	431,4	2,18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,09-1,83 (m, 3H), 1,59 (s, 1H).
IV-387	439,3	2,52	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,00-4,00 (br m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 0,99 (m, 3H).

IV-388	429,4	2,67	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,30-4,00 (br m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 0,99 (m, 3H).
IV-389	430,3	2,55	
IV-390	470,3	2,34	
IV-391	468,4	2,78	
IV-392	454,3	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,21-1,07 (m, 2H).
IV-393	454,3	2,48	
IV-394	506,4	2,03	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,34 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,80 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (td, J=5,5, 2,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,61 (dd, J=13,2, 8,7 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=8,7, 4,4 Hz, 1H), 3,07 (d, J=2,4 Hz, 6H), 2,17-2,04 (m, 2H).
IV-395	506,3	2,05	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (dd, J=6,3, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,95 (dd, J=9,2, 3,2 Hz, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,75 (q, J=11,3 Hz, 1H).
IV-396	445,3	2,46	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,70 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,36 (dd, J=5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J=76,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (dd, J=27,7, 6,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=42,7, 6,4 Hz, 1H), 3,61 (dtd, J=13,2, 6,6, 3,9 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,13 (qd, J=7,3, 4,2 Hz, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,77 (tt, J=12,0, 3,9 Hz, 2H), 2,44 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H).
IV-397	362,3	1,69	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,7 (s, 1H), 9,69 (m, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90-7,60 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 1,02 (d, 3H)
IV-398	376,3	1,78	
IV-399	506,1	2,03	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,17 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,17 (d, J=1,0 Hz, 3H), 3,15 (d, J=1,0 Hz, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,84 (d, J=11,7 Hz, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,74 (q, J=11,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Hz, 1H), 1H не наблюдается.
IV-400	506,2	2,03	
IV-401	470	2,33	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,72 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,73-4,59 (m, 1H), 4,39-4,19 (m, 1H), 3,70 (d, J=3,9 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,84 (dd, J=13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,34 (td, J=12,2, 3,6 Hz, 1H), 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,5 Hz, 2H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H).
IV-402	468	2,33	
IV-403	456,3	2,16	
IV-404	456,3	2,16	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,04 (s, 1H), 9,00-8,94 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,21 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,69-4,44 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).
IV-405	431,1	2,25	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,32 (d, 1H), 9,22-9,14 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,71 (dd, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 1,35 (d, 3H).
IV-406	431,1	2,25	
IV-407	410,1	2,11	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,95 (s, 1H), 9,00 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,21 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).
IV-408	410,1	2,1	
IV-409	449,3	2,61	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,71-4,35 (m, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,16 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,71 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 2H не наблюдается.
IV-410	430,3	1,88	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,23-9,17 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,74 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, J=6,6, 3,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H).
IV-411	402,4	2,03	
IV-412	402,4	2,06	
IV-413	441	2,51	
IV-414	441	2,51	
IV-415	445,4	2,57	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,23-9,17 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,74 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, J=6,6, 3,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H).
IV-416	445,4	2,57	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,15 (s, 1H), 9,26 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,01 (d, J=1,6 Hz, 1H),

			3,98-3,83 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,1 Hz, 3H).
IV-417	431,4	2,39	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,25-9,20 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,31 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 2H), 4,48 (d, J=13,6 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-418	431,4	2,45	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 8,56-8,48 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,74 (ddd, J=31,0, 11,4, 3,7 Hz, 2H), 3,53 (dt, J=14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,57-1,43 (m, 3H).
IV-419	429,2	2,61	
IV-420	429,2	2,61	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,77 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 4H), 1,73 (qt, J= 13,0, 4,4 Hz, 1H), 1,10 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-421	462,5	2,5	
IV-422	448,5	2,36	
IV-423	349	3,08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 4H).
IV-424	363,1	3,29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (dt, J=1,7, 0,8 Hz, 1H), 9,42-9,22 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,81-2,61 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,63 (ddd, J=10,6, 8,6, 5,1 Hz, 1H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,26 (qd, J=12,0, 3,9 Hz, 1H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 3H).
IV-425	408,1	1,97	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,64-7,33 (m, 1H), 6,96 (d, J=53,3 Hz, 2H), 4,50 (d, J=53,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,93-3,46 (m, 6H), 2,95 (s, 1H).
IV-426	351,1	2,45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 8H).
IV-427	365	2,48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,41-9,29 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,20-3,70 (m, 6H), 3,70-3,62 (m, 2H), 1,94 (p, J=6,1 Hz, 2H).
IV-428	335	2,86	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,42-9,30 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,03 (s, 4H).
IV-429	363,1	3,2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (s, 1H), 9,40-9,25 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,53 (dt, J=5,9, 2,8 Hz, 4H).
IV-430	431,4	2,84	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,27-9,18 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,33-6,24 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,08-3,88 (m, 2H), 3,63-3,40 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,42-2,19 (m, 1H).
IV-431	376,3	2,14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38-10,27 (m, 1H), 9,48-9,40 (m, 1H), 8,91 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 5,00 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,26 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,81 (dq, J=11,0, 5,4 Hz, 2H).
IV-432	392	2,03	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J=3,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,48 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 3,99-3,74 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,57-3,35 (m, 1H), 3,29-3,03 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 1H), 2,37-2,07 (m, 3H), 1,74 (d, J=11,7 Hz, 1H).
IV-433	351,04	2,1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 6,50 (dt, J=6,7, 3,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,48 (d, J=5,7 Hz, 1H), 3,68 (q, J=13,8, 11,5 Hz, 2H), 3,54 (d, J=16,7 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (d, J=10,4 Hz, 1H).
IV-434	365,05	2,22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,69 (d, J= 53,0 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J=16,9, 11,3, 5,9 Hz, 4H), 3,20 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,84 (s, 1H). обменивающийся протон не наблюдается
IV-435	379	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,52 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,53 (q, J=6,2 Hz, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,10 (dt, J=63,4, 9,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,66 (dq, J=13,5, 8,3, 6,7 Hz, 3H).
IV-436	365,2	2,37	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (d, J=34,3 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,57 (d, J=62,8 Hz, 1H), 4,87 (d, J=39,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,17-1,92 (m, 3H).
IV-437	364,9	2,3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J=52,5 Hz, 2H), 3,60 (dq, J=8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21 (dd, J=12,9, 8,0 Hz, 1H), 2,02-1,75 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 2H). 1 протон маскируется пиком растворителя
IV-438	393,15	2,66	

IV-439	379,35	2,44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,64 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,41 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,96 (dd, J=13,1, 10,3 Hz, 1H), 1,92-1,63 (m, 3H), 1,60-1,33 (m, 2H).
IV-440	379	2,55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (dd, J=1,4, 0,7 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,78 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 1,91 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,77 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,73-1,41 (m, 1H).
IV-441	365,4	2,19	
IV-442	393,2	2,46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,49 (td, J=6,6, 5,1 Hz, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H), 1,80 (d, J=11,9 Hz, 3H), 1,41 (q, J=6,5 Hz, 2H), 1,24-1,09 (m, 2H).
IV-443	378,7	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,52 (t, J= 5,3 Hz, 1H), 3,30 (d, J=5,3 Hz, 3H), 3,09-2,98 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,26-1,12 (m, 2H).
IV-444	392,55	2,56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (dt, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (dd, J=1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,48-4,08 (m, 2H), 3,53 (qt, J=6,4, 4,4 Hz, 2H), 3,12 (ddd, J=13,8, 11,4, 3,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=13,1, 10,3 Hz, 1H), 1,95-1,59 (m, 3H), 1,57-1,21 (m, 4H), 0,99-0,90 (m, 1H).
IV-445	393,1	2,58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 9,35 (q, J=0,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J=17,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J= 51,9 Hz, 1H), 4,30-4,07 (m, 1H), 3,86-3,64 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,30 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,20 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,06-1,54 (m, 5H), 1,39-1,17 (m, 2H).
IV-446	381,1	2,08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,00 (dd, J=11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,59 (td, J= 11,2, 2,4 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 3H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,88 (d, J=13,0 Hz, 1H).
IV-447	379,05	2,29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,61 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,83 (d, J= 59,4 Hz, 3H), 3,56 (d, J=30,1 Hz, 3H), 1,99 (dt, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 1,84-1,38 (m, 4H).
IV-448	416,2	2,53	
IV-449	402,1	2,46	
IV-450	445,1	2,53	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,18-4,46 (m, 2H), 4,40-3,70 (m, 2H), 3,11-2,83 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,7 Hz, 3H)
IV-451	445,1	2,53	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,46-10,08 (m, 1H), 9,19 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,74-8,59 (m, 1H), 8,36 (dd, J=6,9, 3,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,17-4,58 (m, 2H), 4,48-3,72 (m, 2H), 3,12-2,79 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-452	429,4	2,68	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).
IV-453	406,4	2,27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,63-5,21 (m, 1H), 5,01-4,33 (m, 2H), 4,18-3,76 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,67 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 1,47 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-454	412,4	1,9	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,07-4,39 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,11 (m, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,01 (d, 3H).
IV-455	412,4	1,93	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 (s, 1H), 10,19-9,99 (m, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,84-8,67 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,91-7,72 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,71-6,51 (m, 1H), 5,93-4,64 (m, 1H), 3,78 (m, 0,5H), 3,12 (m, 3,5H), 2,83 (m, 1H), 0,90 (m, 3H).
IV-456	401	2,18	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,97 (d, J=14,6 Hz, 1H), 6,52 (q, J=5,7, 4,4 Hz, 1H), 4,14-3,47 (m, 5H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H).
IV-457	401	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (br s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,21 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,36-3,43 (m, 5H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H).
IV-458	444,2	2,26	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,19(s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (dd, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).
IV-459	444,2	2,26	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,19(s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

IV-460	430,2	2,14	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).
IV-461	430,1	2,14	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).
IV-462	426,2	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,44-12,32 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,62-7,44 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (d, 3H).
IV-463	426,2	2,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,44-12,32 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,62-7,44 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (d, 3H).
IV-464	420,2	2,44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,85-1,57 (m, 2H), 0,89-0,52 (m, 3H), 0,20 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,07 (d, J=5,6 Hz, 3H). 3 пика не очень хорошо разрешены: 4,45, 3,74, 2,84 все широкие синглеты, вероятно, обусловленные NH или CH, расположенным после N в пиперидиновом кольце.
IV-465	458,2	2,47	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,67 (br s, 2H), 3,76 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,53 (замаскированный, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,12 (d, 3H).
IV-466	481,4	2,73	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 9,27-9,20 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J=75,1 Hz, 1H), 5,05-4,86 (m, 1H), 4,71-4,46 (m, 1H), 4,35 (tt, J=10,4, 4,7 Hz, 1H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,57-2,46 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H).
IV-467	458,2	2,47	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,01 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,67 (br s, 2H), 3,76 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,53 (замаскированный, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,12 (d, 3H).
IV-468	411,1	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,05 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).
IV-469	411,1	2,38	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,05 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).
IV-470	429,1	2,64	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).
IV-471	429,1	2,64	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).
IV-472	481,4	2,63	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,29 (s, 1H), 9,24 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,89 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,50 (t, J= 75,3 Hz, 1H), 5,13-4,26 (m, 3H), 3,52 (d, J=1,7 Hz, 1H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H).
IV-473	433,1	2,77	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,23-10,06 (m, 1H), 9,08 (dd, J=1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 6,65 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J=86,5 Hz, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,71 (tt, J=11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,04 (dt, J=12,2, 3,7 Hz, 1H), 1,82 (dp, J=13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,61 (dddt, J=11,8, 9,3, 7,8, 3,9 Hz, 1H).
IV-474	498,1	2,66	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,61 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07-4,14 (br m, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).
IV-475	498,1	2,66	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,61 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07-4,14 (br m, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).
IV-476	443,1	2,7	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,0 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,07-4,14 (br m, 2H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).
IV-477	443,2	2,7	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,0 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,07-4,14 (br m, 2H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).
IV-478	416	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (br d, J=20,3 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,58 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,18-3,51 (m, 6H), 2,42 (br s, 2H).
IV-479	436,4	2,12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34-10,14 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,94 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,40 (p, J=5,9 Hz, 2H), 3,23-2,97 (m, 4H), 2,45-2,31 (m, 1H), 1,90 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,76 (dtd, J=24,0, 12,2, 10,9, 3,9 Hz, 2H), 1,48 (d, J=12,9 Hz, 1H).

IV-480	405,3	2,12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,54 (d, J=55,7 Hz, 2H), 3,72 (tt, J=12,9, 3,7 Hz, 2H), 3,46 (ddd, J=9,4, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 3,07-2,86 (m, 4H).
IV-481	420,1	2,37	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,89-2,68 (m, 1H), 2,22-2,01 (m, 2H), 1,41 (d, J=13,4 Hz, 1H), 1,14 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 3H); 3 сигнала протонов отсутствует, соответствующие CH, находящиеся после N пиперидина часто значительно уширены.
IV-482	441,3	2,54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,29-3,16 (m, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,64-1,44 (m, 2H).
IV-483	427,3	2,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,38 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,22 (d, J=13,9 Hz, 1H), 2,04-1,75 (m, 2H), 1,56 (d, J=12,8 Hz, 1H).
IV-484	415,3	2,44	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,90 (замаскированный, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).
IV-485	429,4	2,71	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,34 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,176 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,10 (d, 3H).
IV-486	394,1	2,04	
IV-487	378,2	2,15	
IV-488	392,1	2,39	
IV-489	380,2	2,05	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=5,7 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=9,4, 6,3 Hz, 1H), 4,46-4,17 (m, 4H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,58 (td, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,41 (dtd, J=10,8, 5,7, 2,6 Hz, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,83 (dd, J=13,1, 10,4 Hz, 1H), 2,70 (d, J=5,7 Hz, 2H).
IV-490	447,1	2,22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,89 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,88-3,69 (m, 2H), 3,28-3,05 (m, 6H), 2,84 (dt, J=10,7, 5,1 Hz, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,43 (tt, J=9,8, 3,6 Hz, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,82 (dt, J=13,1, 3,9 Hz, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,48 (q, J=11,9 Hz, 1H).
IV-491	433,1	2,73	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,21-10,13 (m, 1H), 9,07 (dd, J=1,3, 0,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,63-4,16 (m, 2H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,70 (tt, J=11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,82 (dp, J=13,3, 3,3 Hz, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,61 (dtt, J=13,2, 11,7, 3,9 Hz, 1H).
IV-492	433,1	2,73	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35-10,28 (m, 1H), 9,19 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,67-8,59 (m, 1H), 8,37-8,24 (m, 1H), 7,50 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,82-6,69 (m, 1H), 4,75-4,29 (m, 2H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,82 (tq, J=10,6, 3,3 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J=12,3, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H).
IV-493	416	2,32	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,21 (s, 1H), 9,42-9,33 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,75 (tt, J=9,3, 4,4 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=13,1, 9,7 Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,29 (d, J=6,2 Hz, 1H), 2,27 (qdt, J=13,0, 9,9, 4,5 Hz, 2H), 1,93 (dq, J=12,4, 4,1 Hz, 1H), 1,72 (dtt, J=14,9, 9,9, 4,5 Hz, 1H).
IV-494	401	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,68 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,76-3,43 (m, 3H), 2,42 (br s, 1H), 2,07 (br s, 1H).
IV-495	393,1	3,01	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1H), 9,35 (dd, J=1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,29 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,01 (dd, J=13,1, 9,7 Hz, 1H), 1,95-1,66 (m, 3H), 1,61-1,27 (m, 2H).
IV-496	405,1	2,82	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 3H), 3,30 (m, 2H, не наблюдается), 3,45 (dd, J=99,2, 8,6 Hz, 2H), 1,86-1,52 (m, 6H).
IV-497	377,1	2,55	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,61 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,80 (td, J=8,3, 4,7 Hz, 4H), 3,36 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,16 (dq, J=12,4, 7,8 Hz, 1H), 1,88 (t, J=7,3 Hz, 1H).
IV-498	406,3	2,29	
IV-499	406,3	2,28	
IV-500	420,1	2,44	
IV-501	420,1	2,43	

IV-502	446,1	2,9	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,26-10,16 (m, 1H), 9,30-9,21 (m, 1H), 8,67 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=6,6, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,19 (q, J=11,4, 10,5 Hz, 2H), 2,31 (dtt, J=20,4, 10,2, 5,6 Hz, 1H), 2,20-1,93 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 2H).
IV-503	446,1	2,96	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,32 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,30-9,18 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,24 (qd, J=8,0, 5,0 Hz, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,23 (dt, J=11,3, 4,1 Hz, 1H), 2,10 (t, J=10,9 Hz, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,90-1,56 (m, 2H).
IV-504	406,1	2,31	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,58 (td, J=11,1, 2,2 Hz, 1H), 3,22 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,13 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=78,4, 11,5 Hz, 2H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 3H).
IV-505	419,1	2,92	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,60 (dddd, J=45,4, 11,3, 7,0, 3,8 Hz, 4H), 1,63 (d, J=2,8 Hz, 4H), 1,52-1,30 (m, 4H).
IV-506	448,2	3,22	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,82-3,60 (m, 2H), 3,23-3,00 (m, 2H), 2,51 (p, J=1,8 Hz, 3H), 2,19 (td, J=11,4, 3,3 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).
IV-507	419,1	2,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,74-8,57 (m, 1H), 8,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,65-6,37 (m, 1H), 4,07-3,79 (m, 4H), 3,72-3,46 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,15 (d, J=46,4 Hz, 2H), 1,66 (dd, J=22,4, 12,8 Hz, 3H), 1,54 (s, 1H), 1,43-1,23 (m, 2H).
IV-508	391,4	2,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,25 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 1H).
IV-509	407,4	3,25	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,86-3,64 (m, 1H), 3,65-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H+m, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,37-1,24 (m, 2H).
IV-510	448,4	2,89	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,47 (m, 4H, broad), 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4H), 3,29 (s, 1H), 3,05 (d, J=2,2 Hz, 1H), 2,42-2,28 (m, 4H), 2,17 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,85 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,14 (q, J=12,2, 10,2 Hz, 2H).
IV-511	391,3	2,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (d, J=0,7 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 2,01-1,79 (m, 4H).
IV-512	393,3	3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,05 (td, J=12,7, 2,8 Hz, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,79 (dd, J=13,3, 3,5 Hz, 2H), 1,31-1,13 (m, 2H).
IV-513	374,05	2,58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (t, J=1,1 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,32-3,19 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,81 (ddt, J=13,7, 9,1, 4,4 Hz, 2H).
IV-514	388,05	2,75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,80 (s, 1H). 1 пик протона маскируется пиками растворителя
IV-515	404,1	2,19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,11 (s, 1H), 9,15-9,10 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,58 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,67 (d, J=9,9 Hz, 1H), 2,52-2,38 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,27 (d, J=10,3 Hz, 1H), 0,75 (s, 1H).
IV-516	373,9	2,57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,48 (q, J=0,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,05 (d, J=13,6 Hz, 2H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,29 (dq, J=6,6, 3,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,23-2,01 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 1H).
IV-517	363,25	3,29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (t, J=1,1 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,03 (td, J=12,8, 2,5 Hz, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,14 (dddd, J=16,3, 14,0, 11,4, 3,9 Hz, 2H), 0,95 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-518	363,33	3,27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 1,79 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,77-1,60 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-519	377,34	3,43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (s, 1H), 9,28 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,93 (t, J=11,3 Hz, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,48 (d, J=7,4 Hz, 1H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,97-0,84 (m, 3H).
IV-520	393,19	2,62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,50 (dd, J=15,2, 6,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,00-3,76 (m, 1H), 3,55 (dt, J=39,5, 10,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,97 (d, J=35,9 Hz, 3H), 1,20 (d, J=3,8 Hz, 6H).

IV-521	360,2	2,44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6,7 Hz, 5H), 2,45 (d, J=6,6 Hz, 1H), 2,37 (d, J=7,2 Hz, 1H).
IV-522	405,3	2,81	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,42 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,66-6,32 (m, 1H), 3,64 (dt, J=57,6, 36,9 Hz, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,60 (d, J=5,1 Hz, 4H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 2H).
IV-523			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,71 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=6,2, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,37-4,16 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,58 (tt, J=4,3, 1,8 Hz, 2H).
IV-524	419	2,62	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,55 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,19-3,32 (m, 5H), 2,41 (br s, 1H), 2,08 (brs, 1H).
IV-525	445,3	2,5	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 14,51 (s, 2H), 10,20 (s, 1H), 9,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,15 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 5,38-4,65 (m, 1H), 4,60-3,99 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,7 Hz, 3H).
IV-526	420,45	2,45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27-10,21 (m, 1H), 9,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,94 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,13 (ddd, J=13,8, 11,2, 2,9 Hz, 1H), 3,04 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,87 (dd, J=13,2, 10,2 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,78 (dq, J=17,2, 4,0 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J=10,3, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,37-1,24 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,3 Hz, 1H).
IV-527	421,45	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,12 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (dd, J=6,3, 1,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,87 (t, J=5,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,89 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,61 (t, J=11,8 Hz, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,22 (t, J=12,3 Hz, 2H), 1,14-0,76 (m, 2H).
IV-528	392,09	2,17	
IV-529	406,35	2,35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 3,17 (t, J=11,3 Hz, 1H), 2,92 (dd, J=13,0, 10,0 Hz, 1H), 2,19-1,99 (m, 3H), 1,99-1,70 (m, 3H), 1,53-1,22 (m, 3H).
IV-530	406,3	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (t, J=1,1 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,17 (dd, J=12,9, 8,9 Hz, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,57 (d, J=11,0 Hz, 2H), 0,96 (d, J=6,2 Hz, 1H). 1 пик протона маскируется пиками растворителя
IV-531	379,1	2,76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).
IV-532	365	2,65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,99 (dt, J=1,5, 0,9 Hz, 1H), 9,12 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,90 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,29 (td, J=11,9, 3,1 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-533	404,1	2,23	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,04-3,33 (m, 6H), 2,35-1,82 (m, 4H).
IV-534	404,1	2,11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,46-10,33 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (d, J=11,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,76 (d, J=30,5 Hz, 2H), 3,51 (d, J=27,2 Hz, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,09 (d, J=6,2 Hz, 2H), 1,14-0,90 (m, 2H).
IV-535	430,1	3,02	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,27 (d, J=0,8 Hz, 4H).
IV-536	428,05	2,31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (t, J=1,1 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,88 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,04 (ddd, J=18,4, 10,8, 5,3 Hz, 2H), 2,23 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,80 (qd, J=12,1, 4,1 Hz, 1H), 1,57 (s, 1H).
IV-537	406,1	2,2	
IV-538	444,4	2,31	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,24 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H).
IV-539	406,1	2,4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42-8,10 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99-6,73 (m, NH2), 4,08 (d, J=130,3 Hz, 2H), 3,51 (d, J=22,7 Hz, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,13 (ddd, J=13,3, 6,7, 3,7 Hz, 2H), 1,81-1,44 (m, 2H), 1,13 (s, 3H).
IV-540	401	2,49	
IV-541	401	2,5	
IV-542	418,1	2,37	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,93 (d, J=6,4 Hz, NH),

			4,36 (s, 2H), 3,29-3,04 (m, 4H), 1,99-1,74 (m, 4H), 1,59 (td, J=11,4, 3,9 Hz, 2H).
IV-543	419,2	2,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,84 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,15 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J=13,2, 9,9 Hz, 1H), 2,51, 3H не наблюдается), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,54-1,32 (m, 3H).
IV-544	419,2	3,02	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,74 (td, J=8,3, 3,4 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=8,4, 6,8 Hz, 1H), 3,43 (t, J=8,1 Hz, 1H), 3,19 (t, J=12,0 Hz, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,51 (2H не наблюдается), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 3H), 1,22 (d, J=6,5 Hz, 1H).
IV-545	415,3	2,68	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,51-9,25 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J=69,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,89-4,04 (m, 2H), 3,23-3,03 (m, 2H), 2,74 (tt, J=10,9, 3,9 Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,83 (dt, J=13,2, 3,5 Hz, 1H), 1,78-1,53 (m, 2H).
IV-546	415,3	2,67	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,53-9,28 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,94 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,08-4,06 (m, 2H), 3,12 (ddd, J=17,8, 12,3, 9,7 Hz, 2H), 2,74 (tt, J=10,8, 3,9 Hz, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 2H).
IV-547	416,1	2,4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,21 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,54 (tt, J=9,5, 4,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,65 (dd, J=13,1, 9,7 Hz, 1H), 3,28 (d, J=0,9 Hz, 1H), 2,21 (td, J=9,7, 4,5 Hz, 2H), 1,91 (dt, J=13,6, 3,9 Hz, 1H), 1,68 (dh, J=15,1, 4,7 Hz, 1H).
IV-548	438,3	2,88	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,2 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 1H).
IV-549	444,4	2,31	
IV-550	412,25	2,73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,34 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,54 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,52 (d, J=66,1 Hz, 3H), 2,15 (s, 1H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 1H).
IV-551	420,2	2,32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (d, J=8,3 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,77-8,64 (m, 1H), 8,42 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,10-3,98 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,45 (dq, J=35,9, 10,5 Hz, 2H), 2,93 (d, J=12,3 Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,2 Hz, 1H).
IV-552	412,25	2,9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (d, J=7,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 (td, J=7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,00-3,55 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 0,99-0,90 (m, 1H).
IV-553	420,25	2,5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 2H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 2H), 8,68 (d, J=10,5 Hz, 2H), 8,34 (d, J=6,1 Hz, 2H), 6,57-6,48 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,23 (d, J=7,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,90 (d, J=10,3 Hz, 2H).
IV-554	432,26	2,65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (d, J=9,1 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,32 (t, J=5,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,94 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,61 (ddd, J=35,2, 21,6, 9,1 Hz, 2H), 3,35 (d, J=11,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,43 (dd, J=13,5, 7,1 Hz, 1H), 1,98 (dt, J=12,6, 7,1 Hz, 1H), 1,94-1,79 (m, 4H).
IV-555	363,23	3,35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,42 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,54-6,45 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,55 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=18,7, 8,9 Hz, 1H), 3,16 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 2H), 1,00 (d, J=6,4 Hz, 6H).
IV-556	411,25	3,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (d, J=7,2 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 6,47 (d, J=19,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,89 (d, J=24,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,35 (d, J=11,1 Hz, 1H), 2,08 (d, J=10,1 Hz, 1H).
IV-557	432,26	2,53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,53 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,29 (dd, J=7,5, 2,1 Hz, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,26 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,97 (tt, J=8,3, 4,3 Hz, 2H), 1,77 (d, J=5,4 Hz, 1H). 1 протон маскируется пиком растворителя
IV-558	484,1	2,57	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1H), 10,17 (t, J=1,1 Hz, 1H), 9,47-9,21 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,06 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,95 (dt, J=11,2, 3,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,11 (dt, J=10,5, 7,9 Hz, 2H), 3,02 (t, J=12,0 Hz, 1H).
IV-559	441,26	3,46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 3H), 6,54 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,02 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,97 (s, 1H).
IV-560	419,3	2,02	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 10,34 (d, J=19,5 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (d, J=14,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 1H).

IV-561	425,31	3,58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (d, J=36,2 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=25,9 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,59 (d, J=41,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,71 (d, J=33,3 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,13 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,96-1,83 (m, 4H).
IV-562	419	2,73	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,55 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,19-3,32 (m, 5H), 2,41 (br s, 1H), 2,08 (brs, 1H).
IV-563	419	2,74	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,55 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,19-3,32 (m, 5H), 2,41 (br s, 1H), 2,08 (brs, 1H).
IV-564	401,25	2,38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,80 (t, J=1,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,60 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,02-3,75 (m, 2H), 3,65 (d, J=37,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 1H).
IV-565	434,26	2,31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,33 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,21 (d, J=17,0 Hz, 1H), 4,14 (d, J=17,0 Hz, 1H), 3,99 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,77-3,61 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,17 (s, 1H).
IV-566	421,3	2,31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (d, J=12,8 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,98 (d, J=20,8 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,66 (s, 1H), 1,94 (dd, J=8,4, 3,3 Hz, 2H).
IV-567	478,3	2,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,67 (s, 1H), 10,12-10,00 (m, 1H), 9,40 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,72-7,56 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 1H), 4,94-4,60 (m, 1H), 4,30-4,03 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,15 (m, 3H), 0,97-0,90 (m, 3H).
IV-568	419,1	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,88 (s, NH), 6,88 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,36 (td, J=13,3, 12,5, 5,6 Hz, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 3H), 2,69 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,50 (d, J=1,9 Hz, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H).
IV-569	434,3	2,87	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (d, J=22,1 Hz, 1H), 8,35 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J=24,7, 6,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,79-3,55 (m, 5H), 3,26 (t, J=11,1 Hz, 3H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 3H), 0,96 (t, J=6,6 Hz, 3H).
IV-570	425,21	2,36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,92 (d, J=5,7 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,03 (ddd, J=19,7, 12,6, 6,3 Hz, 1H).
IV-571	418,3	2,66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (t, J=1,0 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,23 (d, J=17,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, J=13,6, 7,6 Hz, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 1,83 (t, J=12,5 Hz, 2H), 1,68 (d, J=13,3 Hz, 1H), 1,50 (tdd, J=12,9, 9,5, 3,7 Hz, 1H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 0,99-0,90 (m, 1H).
IV-572	469	3,03	
IV-573	431	2,32	
IV-574	429	2,72	
IV-575	415	2,66	
IV-576	441	2,86	
IV-577	444,3	2,33	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,17 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).
IV-578	473,3	2,59	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,80-4,20 (br m, 2H), 3,30 (замаскированный, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,52 (s, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).
IV-579	420,3	2,37	
IV-580	405,35	2,83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,42 (d, J=5,3 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (dd, J=6,1, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,93-3,69 (m, 4H), 3,64-3,43 (m, 3H), 2,26 (s, 4H), 2,07 (dd, J=11,9, 4,8 Hz, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H).
IV-581	392,1	2,25	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,42 (s, NH), 7,07 (s, NH), 6,50 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=131,5, 10,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J=35,5 Hz, 1H), 3,61-3,39 (m, 1H), 3,23 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,97 (d, J=8,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H).
IV-582	428,1	2,39	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,38 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,64 (s, NH), 7,16 (s, NH), 7,08 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J=32,3, 13,9 Hz, 1H), 3,21 (t, J=12,6 Hz, 1H), 2,77-2,61 (m, 1H), 2,45-2,16 (m, 3H).
IV-583	443,3	2,63	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 10,20 (m, 1H), 9,31 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 7,77-7,44 (m, 3H), 6,97 (m, 1H),4,80-4,45 (m, 1H), 4,45-4,10 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,51 (замаскированный, 1H), 1,19 (m, 3H), 0,99 (m, 3H).

IV-584	433,1	2,42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,37 (s, NH), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,26 (t, J=8,3 Hz, 3H), 3,14 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,01 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,50 (2H не наблюдается), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,56 (s, 1H).
IV-585	364,1	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 2,46-2,40 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).
IV-586	409,2	2,74	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (dd, J=1,5, 0,7 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,05 (t, J= 5,1 Hz, 2H), 3,88-3,65 (m, 2H), 3,57-3,40 (m, 2H), 3,37 (dd, J=13,2, 7,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,3 Hz, 3H).
IV-587	409,1	2,81	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,48 (dd, J=4,8, 3,8 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,76 (dt, J=65,6, 11,9 Hz, 2H), 1,22 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-588	395,1	2,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,68 (ddd, J=10,5, 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,59 (td, J=11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,93 (dd, J=13,1, 10,7 Hz, 1H).
IV-589	415,1	2,71	
IV-590	491,1	2,01	
IV-591	491,1	2,01	
IV-592	491,1	2,05	
IV-593	474,3	2,72	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,00-4,80 (замаскированный, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).
IV-594	395,1	3,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J=5,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J=43,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (s, 1H).
IV-595	393,1	1,98	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,49-7,33 (NH), 7,29-7,14 (NH), 6,84 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J=77,0 Hz, 2H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,99 (dt, J=12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H).
IV-596	407,1	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,21 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=6,3, 0,7 Hz, 1H), 7,59-7,39 (NH), 7,27-7,16 (NH), 6,90 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,98 (dt, J= 11,7, 3,2 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=9,9, 3,5 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (dd, J=11,4, 3,3 Hz, 1H).
IV-597	362,9	3,29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (t, J=1,1 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,34 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,07 (td, J=13,1, 2,9 Hz, 1H), 1,83-1,62 (m, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,46 (dd, J=12,5, 4,6 Hz, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Hz, 3H). 1 пик протона маскируется пиками растворителя
IV-598	378,1	2,06	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,04 (s, NH), 6,53 (s, NH), 3,97-3,37 (m, 4H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,27 (dt, J=13,1, 6,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H).
IV-599			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=18,8 Hz, NH2), 6,91 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J=95,6 Hz, 2H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,70 (td, J=11,2, 2,9 Hz, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 1H).
IV-600	416,1	2,46	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,73 (dq, J=9,2, 4,7, 4,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,74 (dd, J=13,0, 9,7 Hz, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,70 (s, 1H).
IV-601	449	2,87	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,73 (tt, J=9,3, 4,5 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=13,1, 9,7 Hz, 1H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,27 (s, 6H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,92 (dt, J=13,5, 4,1 Hz, 1H), 1,72 (td, J=10,2, 5,2 Hz, 1H).
IV-602	433,1	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (dd, J=1,3, 0,7 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75-8,61 (m, 1H), 8,35 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,64-6,51 (m, 1H), 4,00 (d, J=73,3 Hz, 1H), 3,78-3,58 (m, 2H), 3,41 (d, J=10,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,92 (d, J=17,4 Hz, 1H).
IV-603	411	2,13	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,40 (s, 1H), 9,10 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,38 (dd, J=6,2, 4,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J=91,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,95 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 1,92 (s, 1H).
IV-604	427,1	2,33	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,40 (s, 1H), 9,10 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,38 (dd, J=6,2, 4,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J=91,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,95 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,82 (s,

			1H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 1,92 (s, 1H).
IV-605	406,1	2,23	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (dt, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (dd, J=1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,85 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,04 (d, J=2,9 Hz, 3H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 2H).
IV-606	416	2,16	
IV-607	426,1	2,01	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,29 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 4,10 (d, J=111,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,04 (dd, J=17,6, 9,7 Hz, 1H).
IV-608	405,2	2,79	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,43 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,83 (d, J=32,9 Hz, 2H), 3,63 (d, J=47,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,51 (4H не наблюдается), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,65 (s, 2H).
IV-609	405,2	2,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,51 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,98-3,75 (m, 3H), 3,63 (d, J=40,6 Hz, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H).
IV-610	377,1	3,53	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,47 (d, J=40,3 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,65 (d, J=52,4 Hz, 6H), 1,11 (d, J= 6,4 Hz, 3H).
IV-611	392,1	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,33 (NH), 6,88 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,82 (NH), 4,62-4,39 (m, 2H), 3,11 (t, J=12,2 Hz, 2H), 2,53-2,52 (m, 1H), 1,85 (d, J=13,3 Hz, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H).
IV-612	393,1	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J=22,1 Hz, 1H), 8,35 (t, J=5,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J=24,7, 6,1 Hz, 1H), 3,75-3,56 (m, 4H), 0,96 (t, J=6,6 Hz, 4H).
IV-613	395,1	2,32	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,94-6,74 (m, 1H), 4,86 (t, J=5,6 Hz, 1H), 3,88-3,69 (m, 2H), 3,61-3,47 (m, 4H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,28 (dd, J= 20,6, 6,7 Hz, 3H).
IV-614	392,3	2,22	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,51 (2H, не наблюдается), 2,33 (dd, J=12,9, 7,7 Hz, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,32 (d, J=71,8 Hz, 3H).
IV-615	392,3	2,13	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,04-3,76 (m, 1H), 3,74-3,33 (m, 4H), 3,09 (t, J=9,4 Hz, 0,5H), 3,00 (t, J=9,4 Hz, 0,5H), 2,32 (br s, 1H), 2,19 (br s, 1H), 1,66 (br s, 1H), 1,51, (br s, 4H). Примечание: Очевидны сигналы поворотных изомеров.
IV-616	393	2,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,04-3,76 (m, 1H), 3,74-3,33 (m, 4H), 3,09 (t, J=9,4 Hz, 0,5H), 3,00 (t, J=9,4 Hz, 0,5H), 2,32 (br s, 1H), 2,19 (br s, 1H), 1,66 (br s, 1H), 1,51, (br s, 4H). Примечание: Очевидны сигналы поворотных изомеров.
IV-617	394,1	2,17	
IV-618	408,1	2,08	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (dd, J=1,4, 0,8 Hz, 1H), 9,36 (dd, J= 1,2, 0,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,70 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J=5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,55 (d, J=5,7 Hz, 2H).
IV-619	422,2	2,71	
IV-620	403,1	2,51	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (dt, J=1,6, 0,8 Hz, 1H), 9,38-9,34 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 4H), 2,75 (td, J=6,6, 1,0 Hz, 2H), 2,67 (td, J=6,5, 1,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J=5,2 Hz, 4H).
IV-621	431,3	2,11	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,94 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,73 (tt, J=9,4, 4,4 Hz, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,58 (td, J=9,9, 4,4 Hz, 1H), 1,99 (dd, J=13,0, 4,0 Hz, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H).
IV-622	431,3	2,1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,56 (br d, J=67,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,42 (br s, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,58 (td, J=9,3, 4,2 Hz, 1H), 1,99 (dd, J=13,1, 3,9 Hz, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H).
IV-623	431,3	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,40 (NH), 6,90 (d, J=6,5 Hz, 1H+NH), 4,42 (s, 2H), 3,24-2,99 (m, 2H), 2,37 (td, J=3,6, 1,4 Hz, 1H), 1,94 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,50 (t, J=12,3 Hz, 1H).
IV-624	431,3	2,15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,40 (NH), 6,90 (d, J=6,5 Hz, 1H+NH), 4,42 (s, 2H), 3,24-2,99 (m, 2H), 2,37 (td, J=3,6, 1,4 Hz, 1H), 1,94 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,50 (t, J=12,3 Hz, 1H).

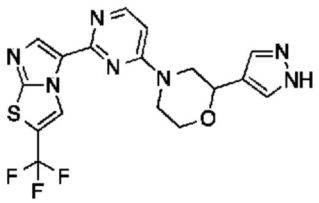
IV-625	392,1	2,2	
IV-626	392,1	2,2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,40 (NH), 6,90 (d, J=6,5 Hz, 1H+NH), 4,42 (s, 2H), 3,24-2,99 (m, 2H), 2,37 (td, J=3,6, 1,4 Hz, 1H), 1,94 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,50 (t, J=12,3 Hz, 1H).
IV-627	458,2	2,48	
IV-628	469	2,91	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,54 (br s, 1H), 10,37 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,55 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,34-3,43 (m, 5H), 2,43 (br s, 1H), 2,22-2,03 (m, 1H).
IV-629	469	2,91	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13,54 (br s, 1H), 10,37 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,55 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,34-3,43 (m, 5H), 2,43 (br s, 1H), 2,22-2,03 (m, 1H).
IV-630	455	2,85	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,39-10,33 (m, 1H), 9,38 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,61 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,85-3,26 (m, 4H), 2,44 (brs, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,84 (s, 2H), 0,70 (s, 2H), пик воды закрывает некоторые сигналы.
IV-631			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,44 (s, NH), 6,96 (s, NH), 6,88 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,92-1,65 (m, 4H), 1,23 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-632	491,1	1,98	
IV-633	491,2	1,98	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,90 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,09-4,92 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,67 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,63 (d, J=12,9 Hz, 3H).
IV-634	415,1	2,54	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,30-9,21 (m, 1H), 8,97 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 1H), 3,11 (ddd, J=12,8, 11,0, 3,6 Hz, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H).
IV-635	415	2,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,58 (s, 1H), 10,38 (d, J=13,3 Hz, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,40 (brs, 1H), 6,50 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,67-3,50 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,15 (brs, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H).
IV-636	488,4	2,27	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,24 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 6,89 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H).
IV-637	499,3	2,84	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 9,69 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,30 (замаскированный, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50 (замаскированный, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,15 (m, 3H).
IV-638	445,3	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,13-0,96 (m, 3H).
IV-639	445,2	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,24-9,12 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,11-6,98 (m, 1H), 6,79 (d, J=6,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,04 (d, J=6,8 Hz, 3H).
IV-640	504,4	2,26	
IV-641	416,45	2,09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,37-9,32 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,43 (d, J=23,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 2H).
IV-642	402,05	2,05	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,82 (s, 1H), 10,34 (d, J=17,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,95-3,51 (m, 3H), 2,49-2,05 (m, 3H).
IV-643	391,15	3,6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,31-10,20 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,71-8,64 (m, 1H), 8,38-8,26 (m, 1H), 6,89-6,72 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,95-1,50 (m, 1H), 1,48-1,30 (m, 1H), 1,29-1,13 (m, 2H), 1,17-1,00 (m, 3H), 1,01 (q, J=3,5, 2,7 Hz, 2H), 1,01-0,88 (m, 4H), 0,76-0,63 (m, 1H).
IV-644	402,95	3,69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,52-6,43 (m, 1H), 3,91 (dd, J=22,3, 12,6 Hz, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,23-2,98 (m, 1H), 2,14 (s, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,53 (s, 2H), 1,23 (s, 2H).
IV-645	434,1	2,17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (s, 1H), 9,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J=10,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,48 (dd, J=24,3, 6,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J=4,1 Hz, 1H), 3,93 (dt, J=44,1, 9,3 Hz, 1H), 3,71-3,34 (m, 3H), 3,28-2,89 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 1H), 2,17 (td, J=24,1, 20,4, 13,8 Hz, 3H), 1,86 (t, J=10,0 Hz, 1H), 1,75 (d, J=11,4 Hz, 3H), 1,42 (d, J=11,9 Hz, 2H). 1 протон маскируется пиком растворителя

IV-646	411,85	2,59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (d, J=8,6 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,72-8,60 (m, 3H), 8,50 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,83 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,56 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,98 (d, J=9,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J=9,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,58-3,40 (m, 1H), 2,21 (s, 1H).
IV-647	430,6	1,72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,50 (dd, J=14,1, 6,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,04-3,72 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,39-3,14 (m, 5H), 2,33 (d, J=14,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,13 (dd, J=6,5, 2,4 Hz, 1H).
IV-648	535,3	2,14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,68 (s, 1H), 10,32 (m, 1H), 9,34 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,70-7,48 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,01-4,71 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (замаскированный, 2H), 1,16 (m, 3H), 0,91 (m, 3H).
IV-649	444,3	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,17 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).
IV-650	444,3	2,2	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,17 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).
IV-651	464,2	2,48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,40 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,68-9,43 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,18-8,94 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,08 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,21-4,51 (m, 2H), 4,50-4,36 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,4 Hz, 3H).
IV-652	464,2	2,48	
IV-653	483,1	3,08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,34 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J=1,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,26-3,06 (m, 2H), 2,98 (tt, J=10,8, 3,8 Hz, 1H), 2,15 (d, J=12,4 Hz, 1H), 1,97-1,74 (m, 2H), 1,61 (q, J=13,0, 12,4 Hz, 1H).
IV-654	497,1	2,98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=1,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (d, J=12,6 Hz, 1H замаскирован водой), 3,22-2,94 (m, 2H), 2,18-1,99 (m, 1H), 1,87 (dd, J=12,2, 9,2 Hz, 2H), 1,63 (q, J=13,6, 12,8 Hz, 1H).
IV-655	429,2	2,75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,21 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J=1,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,13 (dt, J=23,2, 12,4 Hz, 2H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,93-1,55 (m, 3H).
IV-656	417,1	2,44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,35 (d, J=1,1 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,71 (dd, J=13,4, 9,0 Hz, 1H), 3,48 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H замаскирован водой), 2,32-2,12 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 1H).
IV-657	431,05	2,51	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,94 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,75 (td, J=11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 2,08 (d, J=0,7 Hz, 3H), 1,27 (dd, J=6,6, 5,5 Hz, 1H).
IV-658	468,15	2,57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=6,3, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,25 (t, J=7,6 Hz, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,86 (ddd, J=14,5, 8,7, 3,8 Hz, 2H), 1,57 (d, J=12,8 Hz, 1H).
IV-659	498,11	2,86	
IV-660	432,16	2,04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,22 (s, 1H), 10,26-10,20 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,21 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,57 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,04-0,90 (m, 2H).
IV-661	432,16	2,02	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,65 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 (ddd, J=11,5, 3,6, 1,9 Hz, 1H), 3,76 (td, J=11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,51 (q, J=12,0, 9,9 Hz, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,99-0,90 (m, 1H).
IV-662	473,28	2,47	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,77 (t, J=5,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,62 (td, J=7,0, 5,3 Hz, 2H), 3,32 (s, 5H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,74 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,05 (d, J=12,6 Hz, 1H), 1,87-1,68 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 0,99-0,90 (m, 1H).
IV-663	432,1	2,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=6,4, 0,7 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,88 (dd, J=6,4, 3,3 Hz, 1H), 3,45 (t, J=8,7 Hz, 1H), 3,17 (t, J=11,7 Hz, 1H), 3,13-2,92 (m, 3H), 2,34-1,94 (m, 4H), 1,78 (t, J=11,3 Hz, 1H), 1,62-1,14 (m, 3H).
IV-664	483,3	3,48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,14 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,18-8,01 (m, 1H), 6,98 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,79-4,60 (m, 1H), 4,59-4,47 (m, 1H), 4,47-4,18 (m, 1H), 3,67 (dd, J=12,9, 9,9 Hz, 1H), 3,31 (ddd, J=13,7, 11,1, 3,0 Hz, 1H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,98-1,86

			(m, 1H), 1,76-1,60 (m, 1H).
IV-665	415,3	2,92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=1,8, 0,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,27 (t, J=2,1 Hz, 1H), 4,81-4,51 (m, 1H), 4,50-4,21 (m, 2H), 3,57 (dd, J=13,0, 10,0 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J=13,8, 11,3, 3,0 Hz, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 1H).
IV-666	512,3	2,75	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,29 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=0,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,62 (ddd, J=10,8, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 3,33 (d, J=1,7 Hz, 1H), 1,56 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,28 (d, J=7,1 Hz, 3H).
IV-667	444,3	2,5	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,97 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,01 (d, J= 11,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 1H), 1,14 (d, J=5,8 Hz, 3H).
IV-668	415,1	2,54	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,6 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,15-3,80 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,98 (m, 1H).
IV-669	458,2	2,46	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,6 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,95-4,60 (m, 1H), 4,25-3,80 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 0,98 (m, 3H).
IV-670	458,2	2,46	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,6 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,95-4,60 (m, 1H), 4,25-3,80 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 0,98 (m, 3H).
IV-671	433,1	2,46	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,72 (dd, J=13,3, 9,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, J=8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,38 (dd, J=13,1, 4,4 Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,98 (dt, J=8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H).
IV-672	444,1	2,16	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,95 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,91 (dt, J= 11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 1H), 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3H).
IV-673	512,2	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88-6,74 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,24 (d, J=3,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,04 (ddd, J=10,0, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,31 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,13-0,94 (m, 3H).
IV-674	512,1	2,52	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,27 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88-6,74 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,24 (d, J=3,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,04 (ddd, J=10,0, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,31 (d, J=6,2 Hz, 3H), 1,13-0,94 (m, 3H).
IV-675	432,2	3,17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,88-4,51 (m, 2H), 3,51 (dd, J=13,1, 10,1 Hz, 1H), 3,41-3,27 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,04-1,82 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 1H).
IV-676	471	2,15	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,32 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 1,24 (m, 3H), 0,98 (m, 3H).
IV-677	471,2	2,23	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,50-10,32 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 0,98 (m, 3H).
IV-678	416,1	2,58	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,41 (dd, J=13,2, 9,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,04 (d, J=9,5 Hz, 1H), 2,13 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,83 (d, J=10,7 Hz, 2H), 1,64 (s, 1H).
IV-679	456,3	2,52	1H NMR (400 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 6,91 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,49 (d, J= 0,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,29 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,15 (d, J=0,6 Hz, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,42-1,19 (m, 5H).
IV-680	415,3	2,62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,35-9,34 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (br s, 1H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,52 (br s, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,86 (tt, J=11,5, 3,9 Hz, 1H), 1,98 (d, J=15,0 Hz, 2H), 1,52 (qd, J=12,7, 4,1 Hz, 2H).
IV-681	484,3	2,51	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=17,0, 6,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J=71,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,51(s, 1H), 3,19-2,56 (m, 7H), 2,45-2,17 (m, 2H), 2,13-1,52 (m, 5H), 1,33 (q, J=12,2 Hz, 1H).
IV-682	473,1	2,31	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,22 (dd, J=1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,38-8,24 (m, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,73 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,01 (t, J=12,2 Hz, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).
IV-683	473,1	2,3	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,35 (d, J=0,9 Hz, 1H), 9,25-9,16 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,72 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,00 (t, J=12,2 Hz, 1H), 2,21 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,96 (td, J=12,6,

			4,6 Hz, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,27 (s, 6H).
IV-684	473,1	2,26	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 6,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,06-2,78 (m, 3H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,77-1,54 (m, 2H), 1,31 (d, J=5,4 Hz, 7H).
IV-685	473,1	2,26	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,30 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,78 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,01-2,78 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 2H), 1,31 (d, J=5,5 Hz, 6H).
IV-686	416,2	2,85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,22 (s, 1H), 9,37-9,36 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,14 (d, J=0,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,59 (dd, J=13,3, 9,6 Hz, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H).
IV-687	458,3	2,47	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25-10,12 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,98-4,75 (m, 1H), 4,25 (m, 0,5H), 4,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 0,5H), 1,17 (m, 3H), 1,00 (m, 3H); 1 пик протона не наблюдается
IV-688	415,3	2,56	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,71 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,67-6,42 (m, 1H), 4,44 (d, J=205,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J=89,4 Hz, 1H), 3,59-3,39 (m, 1H), 2,36 (d, J=47,5 Hz, 2H), 1,26 (d, J=11,7 Hz, 1H), 1,03-0,84 (m, 3H).
IV-689	415,3	2,66	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,35 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=95,5 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,22 (d, 1H) 3,59 (s, 2H), 2,16-1,92 (m, 1H), 1,34 (d, J=95,4 Hz, 5H).
IV-690	461,3	2,72	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,21 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,16-7,14 (dd, 1H), 6,64-6,62 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,02 (m, 3H).
IV-691	432,2	3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,14 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,01 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,99 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,65-4,34 (m, 2H), 3,39-3,20 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 1H).
IV-692	390,1	2,07	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,31(br s, 4H) 3,68 (d, J=18,7 Hz, 4H), 1,80 (t, J=5,7 Hz, 4H).
IV-693	505,3	2,06	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,18 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,05 (d, J=6,7 Hz, 1H), 3,30-3,13 (m, 1H), 2,42-2,10 (m, 3H), 1,81-1,59 (m, 6H), 1,20 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-694	416,3	2,96	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,18 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,92 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 4,68-4,30 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 1H).
IV-695	417,3	2,43	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,44 (d, J=5,2 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,64 (d, J=3,8 Hz, 1H), 8,34-8,21 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,91 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,77-3,58 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,32 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 1,30 (d, J=6,7 Hz, 1H).
IV-696	404,1	2,37	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,33 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (dt, J=20,2, 8,7 Hz, 2H), 3,72 (t, J=8,3 Hz, 1H), 3,64 (q, J=8,8 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J=13,7, 10,8, 3,3 Hz, 1H), 2,97 (tt, J=23,1, 10,4 Hz, 1H), 2,73 (h, J=8,0 Hz, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,33 (ddd, J=14,9, 11,5, 7,3 Hz, 1H).
IV-697	505,3	2,16	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 10,18 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,05 (d, J=6,7 Hz, 1H), 3,30-3,13 (m, 1H), 2,42-2,10 (m, 3H), 1,81-1,59 (m, 6H), 1,20 (d, J=6,9 Hz, 3H).
IV-698	468	2,48	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (dt, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 9,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,92 (t, J=5,5 Hz, 4H).
IV-699	395,1	1,67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,46 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,18-3,47 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).
IV-767	447,2	1,37	(300MHz, DMSO-d6) 12,27 (s,1H), 10,20 (s,1H), 9,36 (s,1H), 8,67 (s,1H), 8,38 (d, J=6,2Hz,1H), 7,64 (s,1H), 6,92 (d, J=6,3Hz,1H), 4,55 (s,2H), 2,84 (d, J= 12,9Hz,1H), 2,67 (q, J=13,7,13,0Hz,2H), 2,05 (d, J=12,6Hz,1H), 1,73 (s,1H), 1,39 (q, J=12,4Hz,1H), 1,01 (d, J=6,4Hz,3H).

Пример 107: 2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-[2-[2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил] пиримидин-4-ил]морфолин, V-15



[001544] 5-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол (11 мг, 0,036 ммоля), 2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин (10 мг, 0,065 ммоля) и DIPEA (30 мкл, 0,172 ммоля) растворяли в NMP (1 мл) и нагревали в герметизированной пробирке при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и сразу очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой [Waters Sunfire C18, 10 мкМ, 100 Å колонка, в градиентном режиме 10% - 95% B (растворитель A: 0,05% TFA в воде; растворитель B: CH_3CN) в течение 16 мин при 25 мл/мин]. Фракции собирали и сушили вымораживанием и получали 2-(1H-пиразол-4-ил)-4-[2-[2-(трифторметил) имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил]пиримидин-4-ил]морфолин (трифторацетат) V-15 (7,8 мг, 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,7, 2,6 Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,70 (td, J=11,5, 2,6 Hz, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -55,75, -74,34.; ESVI-MS m/z 422,1 $(M+1)^+$.

[001545] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 107:

5-[4-[3-Диметилфосфорил-5-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол (рацемический цис-диастереоизомер), V-5;

5-[4-[3-Диметилфосфорил-5-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол (рацемический транс-диастереоизомер), V-6;

5-[4-[3-(1H-Пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил]пиримидин-2-ил]-2-(трифторметил)имидазо [2,1-b]тиазол, V-7;

1-[2-[2-(Трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-5-он, V-8;

Диметил((1-(2-(2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил) пиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон, V-9;

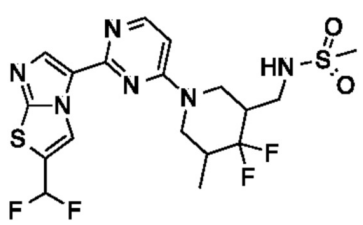
(3S)-1-[2-[2-(Трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид, V-10;

5-[4-[2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол, V-13;

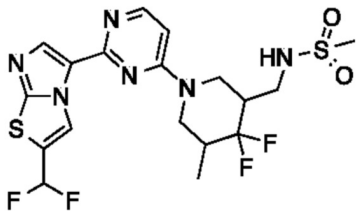
N-[[1-[2-[2-(Дифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил]пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамид, V-14

Пример 108: N-((-1-(2-(2-(Дифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил) -4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид и N-((-1-(2-(2-(дифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, V-1 и V-2

один стереоизомер

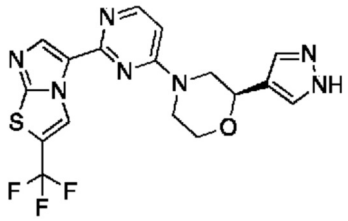


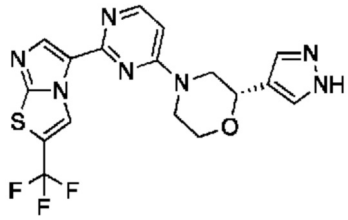
один стереоизомер



[001546] Рацемическую смесь N-[[1-[2-[2-(дифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил] пиримидин-4-ил]-4,4-дифтор-5-метил-3-пиперидил]метил]метансульфонамида (получали по методологии, аналогичной описанной в примере 121) разделяли с помощью хиральной надкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiralpak AS-H; подвижная фаза: CO2:метанол (+ 20 мМ аммиака) 70:30] и получали выделенные отдельные соединения, V-1 (8,4 мг, 77%, 99,1% ее) и V-2 (7,5 мг, 69%, 99,5% ее) в виде белых твердых веществ.

Пример 109: 2-(1H-Пиразол-4-ил)-4-(2-(2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил) пиримидин-4-ил)морфолин, V-3 и 2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(2-(трифторметил)имидазо [2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, V-4

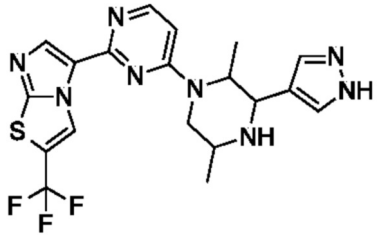




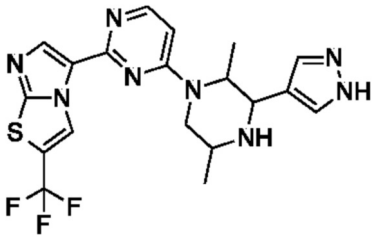
[001547] Рацемическую смесь 2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(2-(трифторметил)имидазо [2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)морфолина (получали по методологии, аналогичной описанной в примере 121) разделяли с помощью хиральной надкритической жидкостной хроматографии [колонка: Lux Cellulose-2; Подвижная фаза: CO_2:изопропанол (+ 20 мМ аммиака) 30:70] и получали выделенные отдельные соединения V-3 (16,8 мг, 38%, 96,9% ее) и V-4 (14,5 мг, 32%, 98,9% ее).

Пример 110: 5-[4-[2,5-Диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил] -2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол, V-11 и V-12

один стереоизомер



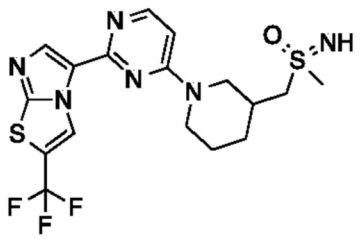
один стереоизомер



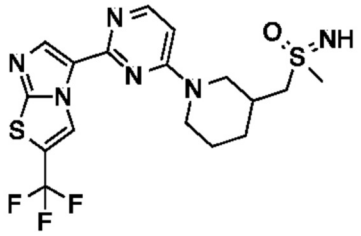
[001548] Рацемическую смесь 5-[4-[2,5-диметил-3-(1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил] пиримидин-2-ил]-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазола (полученную по методике, аналогичной использованной в примере 1) разделяли с помощью хиральной надкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiralpak AD-H; Подвижная фаза: CO_2:метанол (+ 20 мМ аммиака) 70:30] и получали выделенные отдельные соединения энантиомеры V-11 (6,0 мг, 41%, 99,5% ее) и V-12 (7,9 мг, 51%, 99,1% ее).

Пример 111: Имино(метил)((1-(2-(2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-λ6-сульфанон, V-18 и V-19

один стереоизомер
(пара энантиомеров)



один стереоизомер
(пара энантиомеров)



[001549] 5-(4-Хлорпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол (25 мг, 0,082 ммоля), 3-((метилсульфинил)метил)пиперидин (62 мг, 0,123 ммоля) и DIPEA (57 мкл, 0,328 ммоля) растворяли в NMP (0,82 мл) и нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и сразу очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой [Waters Sunfire C18, 10 мкМ, 100 Å колонка, в градиентном режиме 10% - 95% B (растворитель A: 0,05% TFA в воде; растворитель B: CH_3CN) в течение 16 мин при 25 мл/мин]. Фракции собирали и сушили вымораживанием и получали 5-(4-(3-((метилсульфинил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол (в виде разделенных рацемических диастереоизомеров). Каждый диастереоизомер (15 мг, 0,035 ммоля), карбамат аммония (10,9 мг, 0,140 ммоля) и (диацетоксийодо)бензол (33,8 мг, 0,105 ммоля) объединяли в круглодонной колбе, затем добавляли MeOH/DCM (1:1 смесь 0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Затем неочищенную смесь очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой [Waters Sunfire C18, 10 мкМ, 100 Å колонка, в градиентном режиме 10% - 95% B (растворитель A: 0,1% гидроксид аммония в воде; растворитель B: CH_3CN) в течение 16 мин при 25 мл/мин] и получали имино(метил)((1-(2-(2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-λ6-сульфанон, V-18 и V-19.

[001550] Следующие соединения получали с использованием методологии, аналогичной описанной в примере 111:

((2,5-Диметил-1-(2-(2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-λ6-сульфанон, V-16 и V-17.

Таблица 8: Данные анализа соединений формулы V

[001551] Чистоту и время удерживания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, определяли с помощью HPLC.

Методика HPLC: аналитическую UPLC-MS с обращенной фазой проводили с помощью системы Waters Acquity UPLC-MS, снабженной Waters BEH 1,7 мм C-18 колонкой с обращенной фазой (2,1 мм×50 мм, 1,7 мкм). Подвижными фазами были ацетонитрил и вода/ацетонитрил (95:5 с добавлением 10 мМ формиата аммония, pH9). Продолжительность исследования 5 мин

V-№	LCMS (ES+)	LCMS (rt, мин)	^{1}HNMR
V-1	493,8	2,77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,05 (d, 3H).
V-2	493,9	2,76	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,05 (d, 3H).

V-3	422,1	2,50	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,13 (q, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (br s, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,71 (dd, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,84 (td, 1H), 3,30-3,29 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H).
V-4	422,1	2,50	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,13 (q, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (br d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,71 (dd, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,84 (td, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H).
V-5	496,1	2,16	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,13-9,08 (m, 1H), 8,32 (dd, J= 6,4, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,82 (dd, J=6,4, 1,5 Hz, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,07 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,94 (tt, J= 11,9, 4,2 Hz, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,23 (dt, J=12,2, 3,5 Hz, 1H), 1,89 (dq, J=12,5, 6,0 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J=22,6, 12,9, 0,7 Hz, 6H), 1,15 (dd, J=6,8, 2,8 Hz, 2H).
V-6	496,0	2,11	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,11 (t, J=1,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,74 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,69 (dd, J=13,4, 3,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J=4,5 Hz, 1H), 2,30 (qt, J=10,0, 5,0 Hz, 2H), 1,66 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,62 (d, J=12,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,5 Hz, 2H).
V-7	406,1	2,64	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,21-9,17 (m, 1H), 8,19 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,39 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,17 (s, 1H).
V-8	383,0	2,28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (q, J=1,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (t, J=5,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,26 (d, J=5,6 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,46 (p, J=1,8 Hz, 1H).
V-9	445,1	2,50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (q, J=1,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,70 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,02 (dd, J=11,3, 0,9 Hz, 7H), 2,85 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,75 (q, J=3,9 Hz, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H).
V-10	397,1	2,42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (q, J=1,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,21-2,97 (m, 2H), 2,36 (td, J=10,9, 5,4 Hz, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,45 (ddt, J=16,2, 12,5, 6,5 Hz, 1H).
V-11	449,2	2,55	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,04 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,69 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,24 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,00 (ddd, J=9,5, 6,2, 3,1 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,28 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3H).
V-12	449,1	2,56	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,04 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,69 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,24 (d, J=3,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,00 (ddd, J=9,5, 6,2, 3,1 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,28 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3H).
V-13	449,3	2,59	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,11 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 6,87 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J=4,2 Hz, 1H), 3,62 (ddd, J=11,0, 6,4, 3,8 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,67 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 1,54 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,31 (d, J=7,1 Hz, 3H).
V-14	493,1	2,77	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 (t, J=2,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,51 (t, J=53,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J=6,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,22- 2,16 (m, 3H), 1,06 (d, J=6,7 Hz, 3H).
V-15	422,1	2,49	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,87 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,7, 2,6 Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,70 (td, J=11,5, 2,6 Hz, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H).
V-16	473,0	2,64	----
V-17	473,0	2,65	----
V-18	445,1	2,4	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,15 (q, J=1,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,70 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,34-3,13 (m, 4H), 3,09 (d, J=0,7 Hz, 3H), 2,32 (dtt, J=12,6, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 2,12 (dt, J=12,7, 4,2 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 2H).
V-19	445,1	2,41	1H NMR (500 MHz, метанол-d4) δ 9,14 (q, J=1,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,69 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,34-3,21 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,37 (dddt, J=13,9, 9,6, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 2H).

Пример 112: Дополнительные типичные соединения

[001552] Дополнительные соединения формулы II получали по методологиям, аналогичным описанным в примерах 1-111 выше:

1-(4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-

ил)этан-1-он, II-731

N-((4-(4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил) метансульфонамид, II-732

N-((1-(4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил) пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-733

3-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-карбоновая кислота, II-734,

N-(1-(4-(6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетамид, II-735

1-(4-(4-(6-(3-аминопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)этан-1-он, II-736

1-(4-(4-(6-(пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он, II-737

1-(4-(4-(6-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил) этан-1-он, II-738

N-(((2R,3S)-1-циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-752

N-(((2S,3R)-1-циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-753

N-(((2R,3S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-754

N-(((2S,3R)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-755

N-(((2S,3S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-756

диметил((5-метил-1-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)имино)-λ6-сульфанон, II-757

(2S,6S)-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-758

(2R,6S)-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-759

(2R,6R)-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-760

(2S,6R)-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-761

2-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-762

N-(((2R,3R)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-763

(((3S,5R)-1-(6-(6-(3-фторазетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон, II-764

(2S,6S)-2-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-765

(2R,6R)-2-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-766

(2S,6R)-2-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b] пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-767

(2R,6S)-2-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-b]

пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, II-768

N-(((2S,3S)-1-циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-769

N-(((2R,3R)-1-циклопропил-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-770

N-(((2S,6R)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-771

N-(R)-1-((S)-4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил) морфолин-2-ил)этил)метансульфонамид, II-772

N-(((3S,5S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-773

N-(((3S,5S)-5-циклопропил-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-774

N-((5-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-8,8-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-7-ил)метил)метансульфонамид, II-775

(S)-N-((4-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-6,6-диметилморфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, II-776

N-((3R,5S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метансульфонамид, II-777

N-(((3R,6S)-1-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиримидин-4-ил)-4,4-дифтор-6-метилпиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-778

N-((1-(6-(азетидин-3-илокси)-4-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)метансульфонамид, II-779

[001553] Дополнительные соединения формулы III получали по методологиям, аналогичным описанным в примерах 1-111 выше:

3-(2-фенилпиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин, III-15

2-(4-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидро-6H-пиридо[1,2-a] пиразин-6-он, III-16

[001554] Дополнительные соединения формулы IV получали по методологиям, аналогичным описанным в примерах 1-111 выше:

3-(6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид, IV-700

3-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбоксамид, IV-701

4-(3-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)морфолин, IV-702

(S)-N-((4-(3-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил) морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, IV-703

2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(3-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)морфолин, IV-704

(S)-N-((4-(3-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил) морфолин-2-ил)метил)метансульфонамид, IV-705

3-(4-(3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил) имидазо[1,2-a]пиразин, IV-752

3-(2-((3R,5S)-3-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-754

3-(2-((3S,5R)-3-метил-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил) -6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-755

-(2-((3R,5S)-3-метил-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-756

3-(2-((3R,5R)-3-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-757

3-(2-((3R,5R)-3-метил-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-758

3-(2-((3S,5S)-3-метил-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-759

(2R,6R)-2-метил-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, IV-760

(2S,6S)-2-метил-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, IV-761

(2R,6S)-2-метил-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, IV-762

(2S,6R)-2-метил-6-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, IV-763

3-(4-((3R,5S)-3-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-764

3-(2-((3S,5R)-3-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-765

3-(2-((3R,5R)-3-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-766

3-(2-((3S,5S)-3-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-767

3-(4-((3S,5R)-3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-768

3-(4-((3R,5S)-3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-769

3-(4-((3R,5R)-3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-770

3-(4-((3S,5S)-3-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин, IV-771

(((3S,5R)-1-(2-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон, IV-772

(((3S,5R)-1-(2-(6-хлоримидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)имино)диметил-λ6-сульфанон, IV-773

(3S,5R)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол, IV-774

(3R,5S)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол, IV-775

(3R,5R)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол, IV-776

(3S,5S)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол, IV-777

циклопропил((2R,3S,6S)-3,6-диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон, IV-778

((2R,3S,6S)-3,6-диметил-2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)(изоксазол-4-ил)метанон, IV-779

[001555] Дополнительное соединение формулы V получали по методологиям, аналогичным описанным в примерах 1-111 выше:

2-(1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(2-(трифторметил)имидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)морфолин, V-20

Пример 113: Исследование ингибирования фермента GCN2

[001556] Скрининг способности соединений ингибировать активность GCN2 киназы проводили помощью анализа поляризации флуоресценции Transcreener® ADP^2, при котором определяются содержания ADP (BellBrook Labs, WI). Исследования проводили в буфере, содержащем 25 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 50 мМ NaCl, 10 мМ $MgCl_2$ и 1 мМ DTT. Конечные концентрации субстрата равнялись 280 мкМ ATP и 200 мкМ пептидного субстрата (H-Gly-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-OH $[(RS)_7]$, Bachem, Switzerland). Исследования проводили при 25°C в присутствии GCN2 киназы в (типичной) конечной концентрации, равной 4 нМ.

[001557] Готовили буфер для анализа, содержащий GCN2 киназу и $(RS)_7$. По 4,7 мкл этого исходного раствора помещали в лунки черного малообъемного 384-луночного планшета для микротитрования (например, catalogue number 3676, Corning Inc., NY). К этому добавляли 0,65 мкМ содержащих DMSO серийных разведений исследуемого соединения (типичные конечные концентрации исследуемого соединения равнялись от 0 до 8 мкМ). Планшет инкубировали в течение 10 мин при 25°C и затем добавляли 4,7 мкл ATP исходного буферного раствора для инициирования реакции фермента. Реакции давали протекать в течение 1 ч при 25°C, затем добавляли 10 мкл детектирующего буфера (содержащего в подходящих концентрациях ADP^2 антитела и ADP Alexa633 меченое соединение в 1×стоп и детектирующий буфер, поставляемый фирмой BellBrook Labs). Реакционную смесь выдерживали для инкубирования в течение 1 ч при 25°C, затем для каждой лунки измеряли сигнал поляризации флуоресценции (mP) с помощью считывающего устройства PHERAstar FS (BMG Labtech, Germany).

[001558] Значения для поляризации флуоресценции нормировали на калибровочную зависимость для планшета для разных отношений количества ATP к количеству ADP в буфере для анализа до конечной полной концентрации, равной 280 мкМ. В планшет добавляли 9,4 мкл буфера при каждом отношении ATP:ADP и 0,65 мкл DMSO до добавления детектирующего буфера для имитации объемов и условий исследования. Калибровочную кривую использовали для пересчета значений mP, полученных для лунок с исследуемым веществом, в выраженную в процентах долю ATP, превратившегося в ADP. Затем для дозы каждого соединения рассчитывали выраженную в процентах степень ингибирования активности фермента. Значения IC_{50} и $Ki_{(app)}$ (с использованием известных параметров анализа и кинетических параметров) рассчитывали по данными степени ингибирования в процентах с использованием нелинейного алгоритма сильной связи. Все данные анализа обрабатывали с помощью программного обеспечения Screener® (Genedata, Switzerland).

Таблица 9: Активность по отношению к ферментам соединений формулы II

[001559] +++ для Ki<10 нМ; ++ для Ki в диапазоне 10 нМ-1 мкМ; + для Ki>1 мкМ; --- данных нет

Соединение формулы II	GCN2 (Ki)
II-1	++
II-2	+++
II-3	+++

II-4	++
II-5	++
II-6	++
II-7	+
II-8	++
II-9	++
II-10	++
II-11	++
II-12	++
II-13	+++
II-14	++
II-15	++
II-16	++
II-17	++
II-18	+++
II-19	++
II-20	++
II-21	++
II-22	++
II-23	++
II-24	++
II-25	++
II-26	++
II-27	++
II-28	++
II-29	++
II-30	++
II-31	+++
II-32	+++
II-33	+++
II-34	+++
II-35	++
II-36	+++
II-37	++
II-38	++
II-39	++
II-40	+++
II-41	++
II-42	++
II-43	+
II-44	++
II-45	+++
II-46	++
II-47	++
II-48	++
II-49	++
II-50	++
II-51	++
II-52	++
II-53	+++
II-54	++
II-55	+++
II-56	++
II-57	+++
II-58	+++
II-59	+++
II-60	+++

II-61	+++
II-62	++
II-63	+++
II-64	+++
II-65	+++
II-66	+++
II-67	+++
II-68	+++
II-69	+++
II-70	++
II-71	+++
II-72	+++
II-73	++
II-74	+++
II-75	+++
II-76	++
II-77	++
II-78	+++
II-79	++
II-80	+++
II-81	++
II-82	++
II-83	+++
II-84	+++
II-85	+++
II-86	+++
II-87	+++
II-88	++
II-89	+++
II-90	++
II-91	+++
II-92	+++
II-93	+++
II-94	+++
II-95	++
II-96	+++
II-97	++
II-98	++
II-99	+++
II-100	++
II-101	+++
II-102	++
II-103	+++
II-104	++
II-105	+++
II-106	+++
II-107	++
II-108	++
II-109	++
II-110	+++
II-111	+++
II-112	+++
II-113	++
II-114	++
II-115	++
II-116	+++
II-117	++

II-118	++
II-119	+++
II-120	+++
II-121	+++
II-122	+++
II-123	++
II-124	+++
II-125	+++
II-126	++
II-127	++
II-128	++
II-129	+++
II-130	++
II-131	+++
II-132	+++
II-133	+++
II-134	++
II-135	++
II-136	+++
II-137	++
II-138	++
II-139	++
II-140	++
II-141	+++
II-142	+++
II-143	+++
II-144	++
II-145	++
II-146	++
II-147	++
II-148	+++
II-149	+++
II-150	++
II-151	++
II-152	++
II-153	+++
II-154	+++
II-155	++
II-156	++
II-157	+++
II-158	++
II-159	++
II-160	++
II-161	++
II-162	++
II-163	++
II-164	++
II-165	++
II-166	++
II-167	++
II-168	++
II-169	++
II-170	++
II-171	++
II-172	++
II-173	++
II-174	++

II-175	++
II-176	++
II-177	+++
II-178	++
II-179	++
II-180	++
II-181	+
II-182	++
II-183	++
II-184	++
II-185	++
II-186	++
II-187	++
II-188	++
II-189	++
II-190	++
II-191	++
II-192	++
II-193	++
II-194	++
II-195	++
II-196	++
II-197	+++
II-198	++
II-199	++
II-200	++
II-201	++
II-202	+++
II-203	++
II-204	++
II-205	++
II-206	++
II-207	++
II-208	++
II-209	++
II-210	++
II-211	++
II-212	++
II-213	+++
II-214	++
II-215	++
II-216	++
II-217	++
II-218	++
II-219	+++
II-220	+
II-221	+++
II-222	++
II-223	++
II-224	++
II-225	+++
II-226	++
II-227	++
II-228	++
II-229	+++
II-230	+++
II-231	++

II-232	++
II-233	+++
II-234	++
II-235	++
II-236	++
II-237	+++
II-238	++
II-239	+++
II-240	+++
II-241	+
II-242	++
II-243	++
II-244	++
II-245	++
II-246	++
II-247	+++
II-248	++
II-249	++
II-250	++
II-251	++
II-252	++
II-253	++
II-254	++
II-255	++
II-256	++
II-257	++
II-258	+++
II-259	+++
II-260	++
II-261	++
II-262	+++
II-263	++
II-264	++
II-265	++
II-266	+++
II-267	++
II-268	+++
II-269	++
II-270	+++
II-271	++
II-272	++
II-273	++
II-274	++
II-275	++
II-276	++
II-277	+++
II-278	+++
II-279	++
II-280	++
II-281	+++
II-282	++
II-283	++
II-284	++
II-285	++
II-286	++
II-287	++
II-288	++

II-289	++
II-290	++
II-291	+++
II-292	++
II-293	++
II-294	++
II-295	+
II-296	+
II-297	++
II-298	++
II-299	++
II-300	+++
II-301	++
II-302	++
II-303	++
II-304	+++
II-305	++
II-306	++
II-307	++
II-308	++
II-309	+
II-310	++
II-311	+++
II-312	+++
II-313	+++
II-314	++
II-315	++
II-316	+++
II-317	++
II-318	++
II-319	++
II-320	++
II-321	++
II-322	++
II-323	++
II-324	++
II-325	++
II-326	++
II-327	++
II-328	++
II-329	+++
II-330	++
II-331	+++
II-332	++
II-333	++
II-334	++
II-335	++
II-336	+
II-337	++
II-338	++
II-339	++
II-340	++
II-341	++
II-342	++
II-343	++
II-344	+++
II-345	+++

II-346	++
II-347	+++
II-348	++
II-349	++
II-350	+++
II-351	++
II-352	++
II-353	++
II-354	++
II-355	++
II-356	++
II-357	++
II-358	++
II-359	++
II-360	++
II-361	+++
II-362	++
II-363	++
II-364	+++
II-365	++
II-366	+++
II-367	++
II-368	++
II-369	++
II-370	++
II-371	+++
II-372	+
II-373	+++
II-374	++
II-375	+++
II-376	++
II-377	++
II-378	++
II-379	++
II-380	+
II-381	+++
II-382	++
II-383	++
II-384	+++
II-385	+++
II-386	+++
II-387	++
II-388	++
II-389	++
II-390	+++
II-391	+++
II-392	++
II-393	++
II-394	++
II-395	++
II-396	++
II-397	+++
II-398	++
II-399	++
II-400	++
II-401	++
II-402	++

II-403	+++
II-404	++
II-405	++
II-406	+
II-407	++
II-408	++
II-409	++
II-410	++
II-411	++
II-412	++
II-413	+
II-414	++
II-415	++
II-416	+++
II-417	++
II-418	++
II-419	++
II-420	++
II-421	++
II-422	++
II-423	++
II-424	+++
II-425	++
II-426	++
II-427	+++
II-428	++
II-429	++
II-430	++
II-431	+++
II-432	+++
II-433	+++
II-434	++
II-435	++
II-436	++
II-437	+++
II-438	++
II-439	++
II-440	++
II-441	++
II-442	++
II-443	+++
II-444	+++
II-445	++
II-446	++
II-447	++
II-448	+++
II-449	+++
II-450	++
II-451	++
II-452	++
II-453	++
II-454	++
II-455	++
II-456	++
II-457	++
II-458	+++
II-459	+

II-460	++
II-461	+++
II-462	+++
II-463	+++
II-464	++
II-465	++
II-466	+++
II-467	+++
II-468	++
II-469	++
II-470	++
II-471	++
II-472	+++
II-473	++
II-474	++
II-475	++
II-476	++
II-477	++
II-478	++
II-479	+++
II-480	++
II-481	++
II-482	+++
II-483	++
II-484	++
II-485	+++
II-486	++
II-487	++
II-488	++
II-489	+
II-490	+++
II-491	+++
II-492	++
II-493	++
II-494	+++
II-495	+++
II-496	++
II-497	++
II-498	++
II-499	++
II-500	++
II-501	++
II-502	++
II-503	++
II-504	++
II-505	++
II-506	++
II-507	+++
II-508	++
II-509	+++
II-510	++
II-511	+++
II-512	++
II-513	++
II-514	++
II-515	+++
II-516	++

II-517	++
II-518	++
II-519	++
II-520	++
II-521	++
II-522	++
II-523	+++
II-524	+++
II-525	+++
II-526	+++
II-527	+++
II-528	+++
II-529	++
II-530	++
II-531	++
II-532	++
II-533	++
II-534	++
II-535	++
II-536	++
II-537	+++
II-538	+++
II-539	++
II-540	++
II-541	+++
II-542	+++
II-543	++
II-544	+++
II-545	++
II-546	+++
II-547	++
II-548	+
II-549	++
II-550	+++
II-551	++
II-552	++
II-553	++
II-554	++
II-555	++
II-556	++
II-557	++
II-558	+++
II-559	++
II-560	+++
II-561	++
II-562	+++
II-563	++
II-564	++
II-565	++
II-566	+++
II-567	++
II-568	+++
II-569	++
II-570	++
II-571	++
II-572	++
II-573	++

II-574	++
II-575	++
II-576	+++
II-577	+++
II-578	+++
II-579	++
II-580	++
II-581	++
II-582	+
II-583	+
II-584	++
II-585	+++
II-586	++
II-587	+++
II-588	++
II-589	++
II-590	+
II-591	+++
II-592	+++
II-593	+++
II-594	++
II-595	++
II-596	++
II-597	++
II-598	++
II-599	++
II-600	+
II-601	+++
II-602	+++
II-603	++
II-604	++
II-605	++
II-606	+++
II-607	+++
II-608	++
II-609	+++
II-610	++
II-611	++
II-612	+++
II-613	++
II-614	++
II-615	++
II-616	++
II-617	++
II-618	+++
II-619	++
II-620	++
II-621	++
II-622	++
II-623	+++
II-624	++
II-625	++
II-626	+++
II-627	++
II-628	++
II-629	++
II-630	++

II-631	+++
II-632	++
II-633	++
II-634	++
II-635	++
II-636	++
II-637	++
II-638	++
II-639	++
II-640	++
II-641	++
II-642	+++
II-643	+++
II-644	++
II-645	++
II-646	++
II-647	++
II-648	+++
II-649	++
II-650	+++
II-651	++
II-652	++
II-653	++
II-654	++
II-655	---
II-656	---
II-657	---
II-658	---
II-659	---
II-660	---
II-661	---
II-662	---
II-663	---
II-664	---
II-665	---
II-666	---
II-667	---
II-668	---
II-669	---
II-670	---
II-671	---
II-672	---
II-673	---
II-674	---
II-675	---
II-676	++
II-677	---
II-678	---
II-679	---
II-680	---
II-681	---
II-682	---
II-683	---
II-684	---
II-685	---
II-686	---
II-687	---

II-688	---
II-689	---
II-690	---
II-691	++
II-692	++
II-693	++
II-694	++
II-695	+++
II-696	++
II-697	+
II-698	+++
II-699	++
II-700	+++
II-701	++
II-702	++
II-703	+++
II-704	++
II-705	+++
II-706	++
II-707	++
II-708	+
II-709	++
II-710	++
II-711	++
II-712	+
II-713	++
II-714	---
II-715	++
II-716	+++
II-717	+++
II-718	++
II-719	++
II-720	++
II-721	++
II-722	++
II-723	++
II-724	++
II-725	+++
II-726	++
II-727	++
II-728	++
II-729	+++
II-730	++
II-731	+
II-732	+
II-733	+
II-734	+
II-735	+
II-736	+
II-737	+
II-738	+
II-739	++
II-740	+++
II-741	+++
II-742	++
II-743	++
II-744	++

II-745	++
II-746	++
II-747	++
II-748	++
II-749	++
II-750	+++

Таблица 10: Активность по отношению к ферментам соединений формулы II

[001560] +++ для IC_{50} <10 нМ; ++ для IC_{50} в диапазоне 10 нМ-1 мкМ; + для IC_{50} >1 мкМ

Соединение II	GCN2 IC_{50}
II-752	+++
II-753	++
II-754	+
II-755	+
II-756	+
II-757	++
II-758	+
II-759	++
II-760	++
II-761	+
II-762	++
II-763	+++
II-764	++
II-765	++
II-766	++
II-767	++
II-768	+++
II-769	++
II-770	++
II-771	++
II-772	++

Таблица 11: Активность по отношению к ферментам соединений формулы III

[001561] +++ для Ki<10 нМ; ++ для Ki в диапазоне 10 нМ-1 мкМ; + для Ki >1 мкМ; ---- данных нет

Соединение III	GCN2 (Ki)
III-1	++
III-2	+++
III-3	++
III-4	+++
III-5	++
III-6	+++
III-7	+++
III-8	++
III-9	++
III-10	+++
III-11	+++
III-12	+++
III-13	+++
III-14	++
III-15	+
III-16	+

Таблица 12: Активность по отношению к ферментам соединений формулы IV

[001562] +++ для Ki<10 нМ; ++ для Ki в диапазоне 10 нМ-100 нМ; + для Ki 100 нМ-1 мкМ; * для Ki >1 мкМ; ---- данных нет

Соединение формулы IV	GCN2 (Ki)
IV-1	+
IV-2	+
IV-3	+++
IV-4	+++
IV-5	++
IV-6	+++
IV-7	++
IV-8	+++
IV-9	+++
IV-10	+++
IV-11	++
IV-12	+++
IV-13	++
IV-14	+++
IV-15	++
IV-16	++
IV-17	+
IV-18	+++
IV-19	+++
IV-20	++
IV-21	+
IV-22	+
IV-23	+
IV-24	+
IV-25	+
IV-26	+
IV-27	++
IV-28	++
IV-29	+
IV-30	+
IV-31	+
IV-32	+
IV-33	+
IV-34	+
IV-35	+
IV-36	+
IV-37	+
IV-38	++
IV-39	+
IV-40	++
IV-41	+
IV-42	++
IV-43	+
IV-44	+
IV-45	+
IV-46	+
IV-47	+
IV-48	+
IV-49	+
IV-50	++
IV-51	+
IV-52	+

IV-53	++
IV-54	++
IV-55	++
IV-56	+
IV-57	+
IV-58	++
IV-59	+++
IV-60	+++
IV-61	+
IV-62	+
IV-63	+
IV-64	+
IV-65	+
IV-66	+
IV-67	+
IV-68	+
IV-69	+
IV-70	+
IV-71	+
IV-72	+
IV-73	+
IV-74	+
IV-75	+
IV-76	+
IV-77	+
IV-78	+
IV-79	+
IV-80	+
IV-81	+
IV-82	+
IV-83	+
IV-84	+
IV-85	+
IV-86	+
IV-87	+
IV-88	+
IV-89	+
IV-90	+
IV-91	+
IV-92	+
IV-93	+
IV-94	+
IV-95	+
IV-96	++
IV-97	++
IV-98	+
IV-99	+
IV-100	+
IV-101	+
IV-102	+
IV-103	+
IV-104	+
IV-105	+
IV-106	++
IV-107	++
IV-108	++
IV-109	++

IV-110	+
IV-111	+
IV-112	+
IV-113	+
IV-114	+
IV-115	+
IV-116	+
IV-117	+
IV-118	+
IV-119	+
IV-120	+
IV-121	+
IV-122	+
IV-123	+
IV-124	+
IV-125	+
IV-126	+
IV-127	+
IV-128	+
IV-129	+
IV-130	+
IV-131	+
IV-132	+
IV-133	+
IV-134	+
IV-135	+
IV-136	+
IV-137	+
IV-138	+
IV-139	+
IV-140	+
IV-141	+
IV-142	+
IV-143	+
IV-144	+
IV-145	+
IV-146	+
IV-147	+
IV-148	+
IV-149	+
IV-150	+
IV-151	+
IV-152	+
IV-153	+
IV-154	+
IV-155	+
IV-156	+
IV-157	+
IV-158	+
IV-159	+
IV-160	+
IV-161	+
IV-162	+
IV-163	+
IV-164	+
IV-165	+
IV-166	+

IV-167	+
IV-168	+
IV-169	+
IV-170	+
IV-171	+
IV-172	+
IV-173	+
IV-174	+
IV-175	+
IV-176	+
IV-177	+
IV-178	+
IV-179	+
IV-180	+
IV-181	+
IV-182	++
IV-183	+
IV-184	++
IV-185	++
IV-186	+++
IV-187	++
IV-188	+
IV-189	++
IV-190	+
IV-191	++
IV-192	+++
IV-193	+++
IV-194	+++
IV-195	++
IV-196	++
IV-197	+
IV-198	++
IV-199	++
IV-200	+++
IV-201	+++
IV-202	++
IV-203	++
IV-204	++
IV-205	++
IV-206	++
IV-207	+++
IV-208	++
IV-209	+++
IV-210	+++
IV-211	+++
IV-212	+
IV-213	++
IV-214	+++
IV-215	++
IV-216	+++
IV-217	+++
IV-218	++
IV-219	++
IV-220	++
IV-221	++
IV-222	+++
IV-223	+

IV-224	+++
IV-225	++
IV-226	++
IV-227	+
IV-228	++
IV-229	+
IV-230	+++
IV-231	+
IV-232	++
IV-233	++
IV-234	++
IV-235	+++
IV-236	++
IV-237	+
IV-238	++
IV-239	+
IV-240	+
IV-241	+
IV-242	++
IV-243	++
IV-244	+
IV-245	+
IV-246	+
IV-247	+++
IV-248	++
IV-249	+
IV-250	+
IV-251	+
IV-252	+
IV-253	++
IV-254	++
IV-255	++
IV-256	+
IV-257	++
IV-258	+
IV-259	+
IV-260	++
IV-261	++
IV-262	+
IV-263	+
IV-264	+++
IV-265	+
IV-266	++
IV-267	+
IV-268	+
IV-269	++
IV-270	+
IV-271	+
IV-272	+
IV-273	+
IV-274	++
IV-275	+
IV-276	+
IV-277	++
IV-278	+++
IV-279	+++
IV-280	+++

IV-281	++
IV-282	+++
IV-283	+
IV-284	+
IV-285	++
IV-286	++
IV-287	++
IV-288	+++
IV-289	+
IV-290	+++
IV-291	+
IV-292	+++
IV-293	++
IV-294	++
IV-295	+
IV-296	+++
IV-297	+
IV-298	+
IV-299	++
IV-300	+
IV-301	+
IV-302	+
IV-303	+
IV-304	+++
IV-305	+++
IV-306	+++
IV-307	+
IV-308	+
IV-309	++
IV-310	++
IV-311	+++
IV-312	++
IV-313	+
IV-314	+++
IV-315	++
IV-316	+
IV-317	++
IV-318	+++
IV-319	+
IV-320	+
IV-321	+
IV-322	+
IV-323	+++
IV-324	++
IV-325	++
IV-326	+
IV-327	++
IV-328	+++
IV-329	++
IV-330	++
IV-331	+
IV-332	+
IV-333	++
IV-334	+
IV-335	++
IV-336	+
IV-337	+++

IV-338	+
IV-339	+
IV-340	+++
IV-341	++
IV-342	+
IV-343	+++
IV-344	++
IV-345	++
IV-346	+++
IV-347	+
IV-348	++
IV-349	++
IV-350	+
IV-351	+++
IV-352	++
IV-353	+
IV-354	++
IV-355	+++
IV-356	+++
IV-357	+
IV-358	+++
IV-359	+++
IV-360	+++
IV-361	+++
IV-362	++
IV-363	+++
IV-364	++
IV-365	+++
IV-366	+
IV-367	+
IV-368	+
IV-369	+++
IV-370	+
IV-371	++
IV-372	++
IV-373	+++
IV-374	++
IV-375	+++
IV-376	+++
IV-377	+
IV-378	+++
IV-379	+++
IV-380	+++
IV-381	++
IV-382	++
IV-383	++
IV-384	++
IV-385	++
IV-386	++
IV-387	+++
IV-388	+++
IV-389	+++
IV-390	+++
IV-391	+
IV-392	+++
IV-393	+
IV-394	+

IV-395	++
IV-396	+++
IV-397	+
IV-398	++
IV-399	+++
IV-400	++
IV-401	++
IV-402	+++
IV-403	+++
IV-404	+
IV-405	+++
IV-406	++
IV-407	+++
IV-408	+
IV-409	+++
IV-410	++
IV-411	++
IV-412	+
IV-413	++
IV-414	+++
IV-415	+++
IV-416	+++
IV-417	+++
IV-418	++
IV-419	+
IV-420	+++
IV-421	++
IV-422	+
IV-423	+
IV-424	+
IV-425	+
IV-426	+
IV-427	+
IV-428	+
IV-429	+
IV-430	+++
IV-431	+
IV-432	+
IV-433	+
IV-434	+
IV-435	+
IV-436	+
IV-437	+
IV-438	+
IV-439	+
IV-440	+
IV-441	+
IV-442	+
IV-443	+
IV-444	+
IV-445	+
IV-446	+
IV-447	+
IV-448	+
IV-449	+
IV-450	+
IV-451	+++

IV-452	+++
IV-453	+++
IV-454	++
IV-455	+
IV-456	+
IV-457	+
IV-458	+
IV-459	++
IV-460	+
IV-461	++
IV-462	+
IV-463	+
IV-464	+++
IV-465	++
IV-466	+++
IV-467	+
IV-468	++
IV-469	++
IV-470	+++
IV-471	++
IV-472	++
IV-473	+++
IV-474	+++
IV-475	++
IV-476	+++
IV-477	++
IV-478	+
IV-479	+
IV-480	+
IV-481	++
IV-482	+
IV-483	+
IV-484	++
IV-485	+++
IV-486	+
IV-487	+
IV-488	+
IV-489	+
IV-490	+
IV-491	+++
IV-492	+++
IV-493	++
IV-494	++
IV-495	+
IV-496	+
IV-497	+
IV-498	+
IV-499	+++
IV-500	+
IV-501	+++
IV-502	+
IV-503	+
IV-504	+
IV-505	+
IV-506	+
IV-507	+
IV-508	+

IV-509	+
IV-510	+
IV-511	+
IV-512	+
IV-513	+
IV-514	+
IV-515	+
IV-516	+
IV-517	+
IV-518	++
IV-519	++
IV-520	+
IV-521	+
IV-522	+
IV-523	+
IV-524	+++
IV-525	+++
IV-526	+
IV-527	+
IV-528	+
IV-529	+
IV-530	+
IV-531	+
IV-532	+
IV-533	+
IV-534	+
IV-535	++
IV-536	+
IV-537	+
IV-538	+++
IV-539	+
IV-540	+++
IV-541	++
IV-542	+
IV-543	+
IV-544	+
IV-545	+++
IV-546	+++
IV-547	+
IV-548	+++
IV-549	+
IV-550	+
IV-551	+
IV-552	+
IV-553	+
IV-554	+
IV-555	+
IV-556	+
IV-557	+
IV-558	++
IV-559	+
IV-560	+
IV-561	+
IV-562	+++
IV-563	+++
IV-564	+
IV-565	+

IV-566	+
IV-567	++
IV-568	+
IV-569	+
IV-570	+
IV-571	+
IV-572	+++
IV-573	++
IV-574	++
IV-575	++
IV-576	++
IV-577	+++
IV-578	+++
IV-579	+
IV-580	++
IV-581	+
IV-582	++
IV-583	+++
IV-584	+
IV-585	+
IV-586	+
IV-587	+
IV-588	+
IV-589	++
IV-590	+
IV-591	+
IV-592	+++
IV-593	+++
IV-594	++
IV-595	+
IV-596	+
IV-597	++
IV-598	+
IV-599	+
IV-600	+
IV-601	+++
IV-602	+
IV-603	+
IV-604	+
IV-605	+
IV-606	+
IV-607	+
IV-608	+
IV-609	+
IV-610	+
IV-611	+
IV-612	+
IV-613	+
IV-614	+
IV-615	++
IV-616	++
IV-617	+
IV-618	+
IV-619	+
IV-620	+
IV-621	+++
IV-622	+++

IV-623	+++
IV-624	++
IV-625	+
IV-626	+++
IV-627	+++
IV-628	++
IV-629	+++
IV-630	++
IV-631	++
IV-632	++
IV-633	++
IV-634	+
IV-635	++
IV-636	+++
IV-637	+++
IV-638	+
IV-639	+++
IV-640	+++
IV-641	+
IV-642	+
IV-643	+
IV-644	+
IV-645	+
IV-646	++
IV-647	+
IV-648	+++
IV-649	+
IV-650	+++
IV-651	+++
IV-652	++
IV-653	+
IV-654	+
IV-655	+
IV-656	+
IV-657	+
IV-658	+
IV-659	+
IV-660	+
IV-661	+
IV-662	+
IV-663	+
IV-664	+
IV-665	+
IV-666	++
IV-667	+
IV-668	++
IV-669	+
IV-670	+++
IV-671	+
IV-672	+
IV-673	+++
IV-674	+
IV-675	++
IV-676	+
IV-677	++
IV-678	++
IV-679	+++

IV-680	++
IV-681	++
IV-682	++
IV-683	++
IV-684	+++
IV-685	+++
IV-686	+
IV-687	+
IV-688	++
IV-689	++
IV-690	+++
IV-691	++
IV-692	+
IV-693	++
IV-694	+
IV-695	++
IV-696	+
IV-697	+
IV-698	+
IV-699	+
IV-700	+
IV-701	+
IV-702	+
IV-703	+
IV-704	+
IV-705	+
IV-706	+++
IV-707	++
IV-708	++
IV-709	+
IV-710	+
IV-711	+
IV-712	+
IV-713	+
IV-714	+
IV-715	+
IV-716	+
IV-717	+
IV-718	+
IV-719	+
IV-720	+
IV-721	+
IV-722	+
IV-723	+
IV-724	*
IV-725	*
IV-726	*
IV-727	*
IV-728	*
IV-729	*
IV-730	*
IV-731	*
IV-732	*
IV-733	*
IV-734	*
IV-735	*
IV-736	*

IV-737	*
IV-738	*
IV-739	*
IV-740	*
IV-741	*
IV-742	*
IV-743	*
IV-744	*
IV-745	*
IV-746	*
IV-747	*
IV-748	*
IV-749	*
IV-750	*
IV-751	*

Таблица 13: Активность по отношению к ферментам соединений формулы IV

[001563] +++ для IC_{50} <10 нМ; ++ для IC_{50} в диапазоне 10 нМ-1 мкМ; + для IC_{50} >1 мкМ

Соединение IV	GCN2 IC_{50}
IV-754	++
IV-755	++
IV-756	++
IV-757	++
IV-758	++
IV-759	++
IV-760	++
IV-761	++
IV-762	++
IV-763	+++
IV-764	++
IV-765	++
IV-766	++
IV-767	+++
IV-768	++
IV-769	++
IV-770	++
IV-771	+++
IV-772	++
IV-773	++
IV-774	++
IV-775	++
IV-776	+++
IV-777	++
IV-778	++
IV-779	++

Таблица 14: Активность по отношению к ферментам соединений формулы V

[001564] +++ для Ki <10 нМ; ++ для Ki в диапазоне 10 нМ-100 нМ; + для Ki 100 нМ-1 мкМ; --- данных нет

Соединение V	GCN2 (Ki)
V-1	+++
V-2	+
V-3	+++

V-4	++
V-5	++
V-6	+
V-7	++
V-8	+
V-9	+
V-10	+++
V-11	+++
V-12	+
V-13	+++
V-14	++
V-15	+++
V-16	+
V-17	++
V-18	+
V-19	+
V-20	+++

Пример 114: Исследование ингибирования GCN2 в клетках

[001565] Можно провести Скрининг способности соединений ингибировать внутриклеточную GCN2 помощью анализа AlphaScreen (Perkin Elmer) для регистрации фосфорилирования субстрата eIF2α для GCN2 в обработанных боррелидином клетках. Клетки U2OS помещали в планшет по 5000 клеток/лунка в 384-луночные белые планшеты из полистирола (Corning 3570) в средах McCoy's 5A (GIBCO 26600-023) с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки (SAFC 12103C), раствора пенициллин/стрептомицин, разведенного в отношении 1:100 (Sigma P0781) и 2 мМ L-глутамин (Sigma G7513) и давали слипаться в течение ночи при 37°C в 5% CO_2. Соединения, затем добавляли к клеточным средам от конечной концентрации, равной 40 мкМ, в 4-кратных серийных разведениях. Боррелидин (FluoroChem M01440) сразу добавляли в лунки до конечной концентрации, равной 10 мкМ, и клетки инкубировали в течение 1 ч при 37°C в 5% CO_2. После обработки боррелидином в течение 1 ч среды удаляли и клетки лизировали в литическом буфере (TGR BioSceinces TGRLB) при температуре окружающей среды.

[001566] Набор для анализа AlphaScreen SureFire P-eIF2α (Ser51) (Perkin Elmer TGREIF2S) использовали для определения содержания eIF2α, фосфорилированного по серину 51. Антифосфорилированные eIF2α Ser51 связанные с антителами акцепторные шарики (TGR BioScience 6760617) добавляли к гомогенизату клеток (разведение 1:250 в смеси активатора (TGR BioScience TGRAB) и реакционного буфера (TGR BioScience TGREIF2S), приготовленной непосредственно перед использованием). Затем планшет инкубировали в течение 2 ч при температуре окружающей среды в темноте. Затем добавляли связанные с антителами к eIF2α донорные шарики (TGR BioScience 6760617) (разводили 1:100 в буфере для разведения (TGR BioScience TGRDB), приготовленные непосредственно перед использованием). Затем планшет инкубировали в течение ночи при температуре окружающей среды в темноте.

[001567] Затем планшеты исследовали с помощью совместимого с Alpha Technology считывающего стройства для планшета PHERAstar FS (BMG Labtech Version 1.14) для количественного определения содержания фосфорилированного eIF2α Ser51. Выраженную в процентах степень ингибирования фосфорилированного eIF2α рассчитывали на основе сопоставления с контрольными лунками, стимулированными только боррелидином. Построены зависимости этих данных от концентрации соединения и IC_{50} определяли с помощью программного обеспечения Genedata Analyzer (Genedata

AG Version 12.0.3).

Таблица 15: Активность по отношению к клеткам соединений формулы II (анализ биомаркера)

[001568] +++ для IC_{50}<0,5 мкМ; ++ для IC_{50} в диапазоне 0,5 мкМ -5 мкМ range; + для IC_{50}>5 мкМ; ---- данных нет

Соединение формулы II	Биомаркер GCN2(IC_{50})
II-1	++
II-2	++
II-3	++
II-4	++
II-5	+
II-6	++
II-7	+
II-8	++
II-9	++
II-10	+
II-11	+
II-12	++
II-13	++
II-14	+
II-15	+
II-16	+
II-17	++
II-18	+++
II-19	++
II-20	+
II-21	+
II-22	+
II-23	---
II-24	+
II-25	+
II-26	+
II-27	+
II-28	+++
II-29	+
II-30	++
II-31	+++
II-32	+++
II-33	+++
II-34	+++
II-35	++
II-36	+++
II-37	++
II-38	+
II-39	++
II-40	+++
II-41	++
II-42	+
II-43	---
II-44	++
II-45	+++
II-46	+
II-47	++
II-48	+

II-49	++
II-50	++
II-51	++
II-52	+
II-53	++
II-54	++
II-55	+++
II-56	++
II-57	++
II-58	+++
II-59	+++
II-60	+++
II-61	++
II-62	+
II-63	+
II-64	+++
II-65	++
II-66	++
II-67	+++
II-68	++
II-69	+++
II-70	+
II-71	++
II-72	+++
II-73	+
II-74	++
II-75	+++
II-76	+
II-77	+
II-78	+++
II-79	+
II-80	++
II-81	+
II-82	++
II-83	++
II-84	++
II-85	++
II-86	++
II-87	++
II-88	++
II-89	++
II-90	++
II-91	---
II-92	++
II-93	+++
II-94	+++
II-95	++
II-96	++
II-97	+
II-98	++
II-99	++
II-100	++
II-101	++
II-102	+
II-103	+++
II-104	+
II-105	++

II-106	++
II-107	+++
II-108	++
II-109	++
II-110	+++
II-111	++
II-112	++
II-113	++
II-114	+
II-115	++
II-116	++
II-117	++
II-118	++
II-119	+++
II-120	+
II-121	+++
II-122	++
II-123	++
II-124	++
II-125	+++
II-126	+
II-127	++
II-128	++
II-129	++
II-130	+
II-131	+++
II-132	++
II-133	++
II-134	++
II-135	++
II-136	+++
II-137	+
II-138	++
II-139	++
II-140	+
II-141	++
II-142	++
II-143	+++
II-144	++
II-145	++
II-146	++
II-147	+++
II-148	+++
II-149	+++
II-150	++
II-151	++
II-152	+
II-153	+++
II-154	+++
II-155	++
II-156	++
II-157	+++
II-158	++
II-159	++
II-160	++
II-161	+
II-162	++

II-163	++
II-164	++
II-165	---
II-166	---
II-167	+
II-168	++
II-169	+
II-170	++
II-171	++
II-172	++
II-173	++
II-174	+
II-175	++
II-176	++
II-177	+++
II-178	++
II-179	++
II-180	+
II-181	+
II-182	+
II-183	++
II-184	++
II-185	+
II-186	++
II-187	+
II-188	++
II-189	++
II-190	+
II-191	+
II-192	+
II-193	+
II-194	+
II-195	+
II-196	+
II-197	+++
II-198	+
II-199	+
II-200	+
II-201	+
II-202	+++
II-203	+
II-204	+
II-205	++
II-206	+
II-207	+
II-208	+
II-209	+
II-210	+
II-211	++
II-212	++
II-213	++
II-214	++
II-215	++
II-216	+
II-217	++
II-218	++
II-219	+++

II-220	---
II-221	+++
II-222	++
II-223	+
II-224	++
II-225	+++
II-226	++
II-227	+
II-228	+
II-229	+++
II-230	+++
II-231	++
II-232	++
II-233	+++
II-234	++
II-235	++
II-236	---
II-237	++
II-238	++
II-239	++
II-240	+++
II-241	+
II-242	+
II-243	++
II-244	+
II-245	+
II-246	+
II-247	+++
II-248	++
II-249	++
II-250	+
II-251	+
II-252	+
II-253	+
II-254	+
II-255	+
II-256	+
II-257	++
II-258	+++
II-259	+++
II-260	++
II-261	++
II-262	+++
II-263	++
II-264	+
II-265	+
II-266	+++
II-267	++
II-268	+++
II-269	---
II-270	++
II-271	++
II-272	+
II-273	++
II-274	+
II-275	++
II-276	++

II-277	++
II-278	+++
II-279	+
II-280	+
II-281	+++
II-282	+
II-283	+
II-284	+
II-285	+
II-286	+
II-287	+
II-288	+
II-289	++
II-290	++
II-291	+++
II-292	++
II-293	++
II-294	+
II-295	+
II-296	+
II-297	++
II-298	++
II-299	++
II-300	+++
II-301	++
II-302	++
II-303	++
II-304	+++
II-305	+
II-306	++
II-307	++
II-308	+
II-309	+
II-310	++
II-311	+++
II-312	+++
II-313	+++
II-314	+
II-315	+
II-316	+++
II-317	++
II-318	++
II-319	+
II-320	+
II-321	+
II-322	+
II-323	++
II-324	+
II-325	++
II-326	+
II-327	+
II-328	++
II-329	+++
II-330	++
II-331	+++
II-332	+
II-333	++

II-334	++
II-335	+
II-336	+
II-337	+
II-338	+
II-339	++
II-340	+++
II-341	+
II-342	++
II-343	+
II-344	+++
II-345	+++
II-346	+
II-347	+++
II-348	++
II-349	++
II-350	+++
II-351	+
II-352	+
II-353	+
II-354	+
II-355	+
II-356	+
II-357	+
II-358	+
II-359	+
II-360	++
II-361	+++
II-362	++
II-363	+
II-364	+++
II-365	+
II-366	+++
II-367	++
II-368	+
II-369	+
II-370	++
II-371	---
II-372	+
II-373	++
II-374	++
II-375	+++
II-376	++
II-377	+++
II-378	++
II-379	++
II-380	+
II-381	+++
II-382	++
II-383	++
II-384	+++
II-385	+++
II-386	+++
II-387	++
II-388	++
II-389	++
II-390	+++

II-391	+++
II-392	++
II-393	+
II-394	++
II-395	+
II-396	++
II-397	+++
II-398	++
II-399	+
II-400	+
II-401	+
II-402	+
II-403	+++
II-404	++
II-405	++
II-406	+
II-407	+
II-408	++
II-409	+
II-410	++
II-411	++
II-412	++
II-413	+
II-414	+
II-415	+
II-416	+++
II-417	++
II-418	++
II-419	++
II-420	++
II-421	++
II-422	+++
II-423	+
II-424	+++
II-425	++
II-426	++
II-427	+++
II-428	+
II-429	+
II-430	++
II-431	+++
II-432	+++
II-433	+++
II-434	+
II-435	+
II-436	++
II-437	+++
II-438	++
II-439	++
II-440	++
II-441	++
II-442	+
II-443	+++
II-444	+++
II-445	+
II-446	+
II-447	++

II-448	+++
II-449	+++
II-450	++
II-451	++
II-452	++
II-453	+
II-454	+
II-455	++
II-456	+++
II-457	++
II-458	+++
II-459	+
II-460	+
II-461	++
II-462	+++
II-463	+++
II-464	---
II-465	++
II-466	+++
II-467	---
II-468	---
II-469	++
II-470	++
II-471	+
II-472	+++
II-473	+
II-474	++
II-475	+++
II-476	++
II-477	++
II-478	++
II-479	+++
II-480	+
II-481	++
II-482	+++
II-483	+
II-484	++
II-485	+++
II-486	++
II-487	+++
II-488	+
II-489	+
II-490	+++
II-491	+++
II-492	++
II-493	++
II-494	---
II-495	+++
II-496	+
II-497	++
II-498	+
II-499	++
II-500	+
II-501	---
II-502	+++
II-503	++
II-504	+

II-505	+
II-506	+
II-507	---
II-508	---
II-509	+++
II-510	++
II-511	+++
II-512	---
II-513	---
II-514	---
II-515	---
II-516	++
II-517	---
II-518	+
II-519	++
II-520	++
II-521	++
II-522	++
II-523	+++
II-524	---
II-525	+++
II-526	+++
II-527	+++
II-528	+++
II-529	++
II-530	---
II-531	---
II-532	---
II-533	---
II-534	---
II-535	++
II-536	---
II-537	+++
II-538	+++
II-539	---
II-540	++
II-541	+++
II-542	+++
II-543	++
II-544	+++
II-545	++
II-546	+++
II-547	++
II-548	+
II-549	---
II-550	---
II-551	---
II-552	---
II-553	---
II-554	---
II-555	---
II-556	---
II-557	---
II-558	---
II-559	---
II-560	---
II-561	---

II-562	---
II-563	---
II-564	---
II-565	---
II-566	---
II-567	---
II-568	---
II-569	---
II-570	---
II-571	---
II-572	---
II-573	---
II-574	---
II-575	---
II-576	---
II-577	---
II-578	---
II-579	---
II-580	---
II-581	---
II-582	---
II-583	---
II-584	---
II-585	---
II-586	---
II-587	---
II-588	---
II-589	---
II-590	---
II-591	---
II-592	---
II-593	+++
II-594	---
II-595	---
II-596	---
II-597	---
II-598	---
II-599	---
II-600	---
II-601	---
II-602	+++
II-603	---
II-604	---
II-605	---
II-606	---
II-607	+++
II-608	---
II-609	---
II-610	---
II-611	---
II-612	---
II-613	---
II-614	---
II-615	---
II-616	---
II-617	---
II-618	+++

II-619	---
II-620	---
II-621	---
II-622	---
II-623	---
II-624	---
II-625	---
II-626	---
II-627	---
II-628	---
II-629	---
II-630	---
II-631	+++
II-632	---
II-633	---
II-634	---
II-635	---
II-636	---
II-637	---
II-638	---
II-639	---
II-640	---
II-641	---
II-642	---
II-643	---
II-644	---
II-645	---
II-646	---
II-647	---
II-648	---
II-649	---
II-650	+++
II-651	---
II-652	++
II-653	---
II-654	---
II-655	---
II-656	---
II-657	---
II-658	---
II-659	---
II-660	---
II-661	---
II-662	---
II-663	---
II-664	---
II-665	---
II-666	---
II-667	---
II-668	---
II-669	---
II-670	---
II-671	---
II-672	---
II-673	---
II-674	---
II-675	---

II-676	+
II-677	---
II-678	---
II-679	---
II-680	---
II-681	---
II-682	---
II-683	---
II-684	---
II-685	---
II-686	---
II-687	---
II-688	---
II-689	---
II-690	---
II-691	---
II-692	++
II-693	++
II-694	---
II-695	++
II-696	+
II-697	---
II-698	++
II-699	+
II-700	+++
II-701	+
II-702	---
II-703	---
II-704	+
II-705	+++
II-706	++
II-707	+
II-708	---
II-709	++
II-710	++
II-711	++
II-712	---
II-713	---
II-714	---
II-715	++
II-716	+++
II-717	+++
II-718	---
II-719	++
II-720	++
II-721	++
II-722	---
II-723	++
II-724	++
II-725	+++
II-726	+
II-727	+
II-728	+
II-729	++
II-730	++
II-731	+
II-732	+

II-733	+
II-734	---
II-735	+
II-736	+
II-737	+
II-738	+
II-739	+++
II-740	+++
II-741	+++
II-752	+++
II-753	++
II-757	+++
II-759	+
II-762	++
II-763	+++
II-765	+
II-766	+
II-767	+++
II-768	+++
II-769	++
II-770	++

Таблица 16: Активность по отношению к клеткам соединений формулы III (анализ биомаркера)

[001569] +++ для IC_{50}<0,5 мкМ; ++ для IC_{50} в диапазоне 0,5 мкМ -5 мкМ; + для IC_{50}>5 мкМ; --- данных нет

Соединение III	Биомаркер GCN2(IC_{50})
III-1	+
III-2	+++
III-3	+
III-4	+++
III-5	+
III-6	++
III-7	++
III-8	++
III-9	+
III-10	+++
III-11	+++
III-12	+++
III-13	---
III-14	---
III-15	---
III-16	+

Таблица 17: Активность по отношению к клеткам соединений формулы IV (анализ биомаркера)

[001570] +++ для IC_{50}<0,5 мкМ; ++ для IC_{50} в диапазоне 0,5 мкМ -5 мкМ; + для IC_{50}>5 мкМ; --- данных нет.

Соединение формулы IV-	Биомаркер GCN2(IC_{50})
IV-1	---
IV-2	+
IV-3	+++
IV-4	++
IV-5	++

IV-6	+++
IV-7	++
IV-8	++
IV-9	+++
IV-10	+++
IV-11	++
IV-12	+++
IV-13	+++
IV-14	+++
IV-15	++
IV-16	++
IV-17	+
IV-18	++
IV-19	+++
IV-20	++
IV-21	+
IV-22	+
IV-23	+
IV-24	+
IV-25	+
IV-26	+
IV-27	++
IV-28	++
IV-29	+
IV-30	+
IV-31	---
IV-32	++
IV-33	+
IV-34	+
IV-35	+
IV-36	+
IV-37	+
IV-38	+
IV-39	+
IV-40	+++
IV-41	+
IV-42	++
IV-43	+
IV-44	+
IV-45	+
IV-46	+
IV-47	---
IV-48	+
IV-49	+
IV-50	++
IV-51	+
IV-52	+
IV-53	++
IV-54	++
IV-55	++
IV-56	+
IV-57	+
IV-58	++
IV-59	+++
IV-60	++
IV-61	+
IV-62	+

IV-63	+
IV-64	+
IV-65	+
IV-66	---
IV-67	+
IV-68	+
IV-69	+
IV-70	+
IV-71	+
IV-72	+
IV-73	+
IV-74	+
IV-75	+
IV-76	+
IV-77	+
IV-78	+
IV-79	---
IV-80	---
IV-81	+
IV-82	+
IV-83	+
IV-84	---
IV-85	+
IV-86	+
IV-87	+
IV-88	+
IV-89	+
IV-90	+
IV-91	+
IV-92	+
IV-93	+
IV-94	+
IV-95	+
IV-96	++
IV-97	+
IV-98	+
IV-99	+
IV-100	+
IV-101	+
IV-102	+
IV-103	+
IV-104	+
IV-105	+
IV-106	++
IV-107	---
IV-108	++
IV-109	++
IV-110	+
IV-111	+
IV-112	+
IV-113	+
IV-114	+
IV-115	+
IV-116	+
IV-117	+
IV-118	+
IV-119	+

IV-120	+
IV-121	+
IV-122	+
IV-123	+
IV-124	+
IV-125	+
IV-126	+
IV-127	---
IV-128	+
IV-129	+
IV-130	+
IV-131	+
IV-132	+
IV-133	---
IV-134	+
IV-135	+
IV-136	+
IV-137	+
IV-138	+
IV-139	+
IV-140	+
IV-141	+
IV-142	+
IV-143	+
IV-144	++
IV-145	+
IV-146	+
IV-147	+
IV-148	+
IV-149	---
IV-150	+
IV-151	---
IV-152	+
IV-153	---
IV-154	+
IV-155	+
IV-156	+
IV-157	+
IV-158	---
IV-159	+
IV-160	+
IV-161	+
IV-162	+
IV-163	---
IV-164	+
IV-165	+
IV-166	+
IV-167	+
IV-168	+
IV-169	+
IV-170	+
IV-171	+
IV-172	+
IV-173	---
IV-174	+
IV-175	+
IV-176	+

IV-177	+
IV-178	+
IV-179	+
IV-180	+
IV-181	+
IV-182	++
IV-183	+
IV-184	+++
IV-185	---
IV-186	---
IV-187	---
IV-188	---
IV-189	++
IV-190	---
IV-191	++
IV-192	++
IV-193	+++
IV-194	+++
IV-195	++
IV-196	---
IV-197	---
IV-198	---
IV-199	++
IV-200	++
IV-201	+++
IV-202	++
IV-203	---
IV-204	+
IV-205	---
IV-206	++
IV-207	+++
IV-208	---
IV-209	++
IV-210	++
IV-211	++
IV-212	---
IV-213	++
IV-214	+++
IV-215	+++
IV-216	++
IV-217	+++
IV-218	---
IV-219	---
IV-220	---
IV-221	---
IV-222	+++
IV-223	---
IV-224	+++
IV-225	++
IV-226	---
IV-227	---
IV-228	++
IV-229	---
IV-230	++
IV-231	---
IV-232	---
IV-233	---

IV-234	+
IV-235	---
IV-236	---
IV-237	---
IV-238	---
IV-239	---
IV-240	---
IV-241	---
IV-242	---
IV-243	---
IV-244	---
IV-245	+
IV-246	---
IV-247	+++
IV-248	---
IV-249	---
IV-250	---
IV-251	---
IV-252	---
IV-253	---
IV-254	---
IV-255	---
IV-256	---
IV-257	---
IV-258	---
IV-259	---
IV-260	---
IV-261	---
IV-262	---
IV-263	---
IV-264	---
IV-265	---
IV-266	---
IV-267	---
IV-268	---
IV-269	---
IV-270	---
IV-271	---
IV-272	---
IV-273	---
IV-274	---
IV-275	---
IV-276	---
IV-277	---
IV-278	---
IV-279	+++
IV-280	+++
IV-281	---
IV-282	---
IV-283	---
IV-284	---
IV-285	---
IV-286	---
IV-287	---
IV-288	+++
IV-289	---
IV-290	---

IV-291	---
IV-292	---
IV-293	---
IV-294	---
IV-295	---
IV-296	---
IV-297	---
IV-298	---
IV-299	---
IV-300	---
IV-301	---
IV-302	---
IV-303	---
IV-304	---
IV-305	++
IV-306	---
IV-307	---
IV-308	---
IV-309	---
IV-310	---
IV-311	+++
IV-312	---
IV-313	---
IV-314	---
IV-315	---
IV-316	---
IV-317	---
IV-318	+++
IV-319	---
IV-320	---
IV-321	---
IV-322	---
IV-323	++
IV-324	---
IV-325	---
IV-326	---
IV-327	---
IV-328	---
IV-329	---
IV-330	---
IV-331	---
IV-332	---
IV-333	---
IV-334	---
IV-335	---
IV-336	---
IV-337	---
IV-338	---
IV-339	---
IV-340	++
IV-341	+
IV-342	---
IV-343	+++
IV-344	++
IV-345	++
IV-346	+++
IV-347	+

IV-348	---
IV-349	++
IV-350	++
IV-351	+++
IV-352	---
IV-353	++
IV-354	+
IV-355	++
IV-356	---
IV-357	+
IV-358	++
IV-359	+++
IV-360	+++
IV-361	+++
IV-362	++
IV-363	+++
IV-364	++
IV-365	++
IV-366	+
IV-367	---
IV-368	+
IV-369	++
IV-370	---
IV-371	++
IV-372	++
IV-373	++
IV-374	++
IV-375	+++
IV-376	++
IV-377	++
IV-378	+++
IV-379	++
IV-380	---
IV-381	---
IV-382	---
IV-383	---
IV-384	++
IV-385	++
IV-386	++
IV-387	+++
IV-388	+++
IV-389	++
IV-390	---
IV-391	++
IV-392	+++
IV-393	---
IV-394	+
IV-395	---
IV-396	++
IV-397	+
IV-398	+
IV-399	++
IV-400	+
IV-401	++
IV-402	+++
IV-403	+++
IV-404	++

IV-405	+++
IV-406	+
IV-407	++
IV-408	+
IV-409	++
IV-410	+
IV-411	++
IV-412	---
IV-413	++
IV-414	+++
IV-415	+++
IV-416	++
IV-417	---
IV-418	++
IV-419	++
IV-420	+++
IV-421	++
IV-422	+
IV-423	+
IV-424	+
IV-425	+
IV-426	+
IV-427	+
IV-428	---
IV-429	---
IV-430	---
IV-431	---
IV-432	---
IV-433	---
IV-434	---
IV-435	++
IV-436	+
IV-437	+
IV-438	---
IV-439	+
IV-440	---
IV-441	---
IV-442	+
IV-443	+
IV-444	+
IV-445	---
IV-446	---
IV-447	+
IV-448	---
IV-449	+
IV-450	++
IV-451	+++
IV-452	++
IV-453	---
IV-454	++
IV-455	---
IV-456	---
IV-457	---
IV-458	+
IV-459	++
IV-460	++
IV-461	++

IV-462	+
IV-463	+
IV-464	---
IV-465	++
IV-466	++
IV-467	+
IV-468	++
IV-469	+
IV-470	+
IV-471	+
IV-472	++
IV-473	---
IV-474	+++
IV-475	---
IV-476	---
IV-477	---
IV-478	---
IV-479	---
IV-480	+
IV-481	---
IV-482	---
IV-483	---
IV-484	---
IV-485	+++
IV-486	---
IV-487	---
IV-488	+
IV-489	---
IV-490	---
IV-491	+++
IV-492	+++
IV-493	+
IV-494	++
IV-495	+
IV-496	---
IV-497	---
IV-498	---
IV-499	++
IV-500	---
IV-501	++
IV-502	---
IV-503	---
IV-504	---
IV-505	---
IV-506	---
IV-507	---
IV-508	---
IV-509	---
IV-510	---
IV-511	---
IV-512	---
IV-513	---
IV-514	---
IV-515	---
IV-516	---
IV-517	---
IV-518	---

IV-519	---
IV-520	---
IV-521	---
IV-522	---
IV-523	---
IV-524	+++
IV-525	++
IV-526	---
IV-527	---
IV-528	---
IV-529	---
IV-530	---
IV-531	---
IV-532	---
IV-533	---
IV-534	---
IV-535	++
IV-536	---
IV-537	---
IV-538	++
IV-539	---
IV-540	++
IV-541	---
IV-542	---
IV-543	---
IV-544	---
IV-545	++
IV-546	+++
IV-547	---
IV-548	++
IV-549	---
IV-550	---
IV-551	---
IV-552	---
IV-553	---
IV-554	---
IV-555	---
IV-556	---
IV-557	---
IV-558	+
IV-559	---
IV-560	---
IV-561	---
IV-562	+++
IV-563	++
IV-564	---
IV-565	---
IV-566	---
IV-567	++
IV-568	---
IV-569	---
IV-570	---
IV-571	---
IV-572	++
IV-573	++
IV-574	+
IV-575	++

IV-576	++
IV-577	++
IV-578	++
IV-579	---
IV-580	+
IV-581	---
IV-582	++
IV-583	++
IV-584	---
IV-585	---
IV-586	---
IV-587	---
IV-588	---
IV-589	++
IV-590	+
IV-591	+
IV-592	+
IV-593	++
IV-594	---
IV-595	---
IV-596	---
IV-597	---
IV-598	---
IV-599	---
IV-600	---
IV-601	+++
IV-602	---
IV-603	---
IV-604	---
IV-605	---
IV-606	---
IV-607	---
IV-608	++
IV-609	+
IV-610	---
IV-611	---
IV-612	---
IV-613	---
IV-614	+
IV-615	++
IV-616	---
IV-617	---
IV-618	---
IV-619	---
IV-620	---
IV-621	++
IV-622	++
IV-623	+++
IV-624	++
IV-625	---
IV-626	++
IV-627	++
IV-628	++
IV-629	++
IV-630	+
IV-631	++
IV-632	+

IV-633	+
IV-634	---
IV-635	++
IV-636	++
IV-637	++
IV-638	+
IV-639	+++
IV-640	++
IV-641	---
IV-642	---
IV-643	---
IV-644	---
IV-645	---
IV-646	---
IV-647	---
IV-648	++
IV-649	+
IV-650	++
IV-651	+++
IV-652	++
IV-653	---
IV-654	---
IV-655	---
IV-656	---
IV-657	---
IV-658	---
IV-659	---
IV-660	---
IV-661	---
IV-662	---
IV-663	---
IV-664	---
IV-665	---
IV-666	---
IV-667	---
IV-668	++
IV-669	+
IV-670	++
IV-671	---
IV-672	---
IV-673	++
IV-674	---
IV-675	+
IV-676	++
IV-677	++
IV-678	++
IV-679	++
IV-680	++
IV-681	---
IV-682	++
IV-683	++
IV-684	+++
IV-685	+++
IV-686	++
IV-687	++
IV-688	++
IV-689	+

IV-690	++
IV-691	++
IV-692	+
IV-693	+
IV-694	+
IV-695	+
IV-696	+
IV-697	---
IV-698	---
IV-699	---
IV-700	---
IV-701	---
IV-702	+
IV-703	+
IV-704	+
IV-705	+
IV-712	+
IV-716	+
IV-724	+
IV-733	+
IV-741	+
IV-743	+
IV-754	+++
IV-757	+++
IV-758	+++
IV-763	+++
IV-764	+++
IV-765	+++
IV-766	+++
IV-767	+++
IV-769	+++
IV-770	+++
IV-771	+++
IV-772	++
IV-774	+
IV-775	+
IV-776	++
IV-777	++

Таблица 18: Активность по отношению к клеткам соединений формулы V (анализ биомаркера)

[001571] +++ для IC_{50} <0,5 мкМ; ++ для IC_{50} в диапазоне 0,5 мкМ -5 мкМ; + для IC_{50} >5 мкМ; ---- данных нет

Соединение V	Биомаркер GCN2 (IC_{50})
V-1	++
V-2	----
V-3	+++
V-4	++
V-5	+
V-6	----
V-7	++
V-8	----
V-9	----
V-10	+++
V-11	+++

V-12	++
V-13	+++
V-14	++
V-15	+++
V-16	+
V-17	++
V-18	+
V-19	+
V-20	+++

Пример 115: Исследование ингибирования GCN2 посредством IL-2 человека

[001572] Микроокружение опухоли является сильно иммуносупрессивным. Это можно приписать уменьшению содержания аминокислот (таких как аргинин и триптофан), что запускает активацию GCN2 в иммунных клетках, включая Т-клетки и миелоидные клетки. В Т-клетках активация GCN2 приводит к ослаблению эффекторных функций CD8 Т-клеток и индуцированию и/или поддержанию иммуносупрессивных T-regs. Ингибирование этого иммуносупрессивного ответа ингибиторами GCN2 обеспечивает противораковый иммунный ответ путем активации эффекторных Т-клеток. В настоящем изобретении описана система in-vitro, разработанная авторами с использованием Т-клеток человека, стимулированных при условиях низкого содержания аминокислот, для проявления биологических характеристик GCN2. Описанная методика включает модулирования содержания IL-2, секретированного Т-клетками человека в ответна ингибиторы GCN2, раскрытые в настоящем изобретении.

[001573] Не содержащую аминокислоты среду RPMI восстанавливали при наличии всех аминокислот кроме одной, находящейся в стандартной RMPI (например, аргинин, триптофан), добавляли 10% очищенную древесным углем фетальную бычью сыворотку, 100 Ед/мл пенициллин и 0,1 мг/мл стрептомицин. Первичные пан-Т-клетки человека выделяли с помощью набора Pan T Cell Isolation для человека (MACS Miltenyi biotech Cat# Order no. 130-096-535) из конусов для аферезиса и 5×104 пан-Т-клеток/лунка. Очищенные Т-клетки высевали в 96-луночные круглодонные изготовленные из полистирола планшеты для микротитрования Nunc™ 96-Well (клетки выдерживали в не содержащих TRP средах в пробирке Falcon объемом 15 мл в инкубаторе в течение 30-45 мин и в это время провдили титрование триптофана и ингибирующих GCN2 соединений). Разработана матрица для планшета для титрования ингибитора GCN2 и исследуемой аминокислоты в диапазоне от "нет аминокислоты" вплоть до концентрации, обнаруженной в стандартных средах RPMI (20 мкМ для TRP и 950 мкМ для аргинина). Клетки инкубировали в течение 30 мин при 37°C с ингибитором GCN2 и затем стимулировали с помощью 5×104 анти-CD3/CD28 dynabeads® на лунку. После 96 ч инкубации содержание IL-2 в надосадочной жидкости измеряли с помощью ELISA (R&D systems Cat# DY202 (IL-2 DuoSet ELISA человека). Зависимость для данных строили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и рассчитывали EC_{50}.

Таблица 19. Значения EC_{50}, основанные на секреции IL-2 Т-клетками

[001574] +++ для EC_{50} <100 нМ; ++ для EC_{50} в диапазоне 100 мкМ - 500 нМ; + для EC_{50}>500 нМ

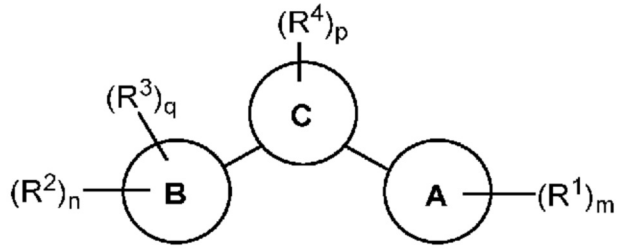
Соединение №	IL2/Т-клеток EC_{50} (нМ)
II-752	+++, +++
II-755	++
II-768	+
II-771	++

II-772	++
II-773	+++
II-774	+++
II-775	++
II-776	++
II-777	++
II-778	+
II-779	+
IV-763	++
IV-767	++
IV-776	+

[001575] Хотя описан целый ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры можно изменить и получить другие варианты осуществления, в которые используются соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые приведены в качестве примера.

(57) Формула изобретения

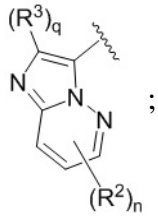
1. Соединение формулы I



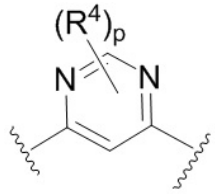
I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо A представляет собой 4-8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород или серу;

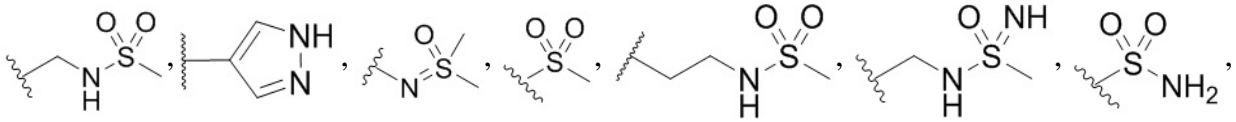
кольцо B представляет собой 

;

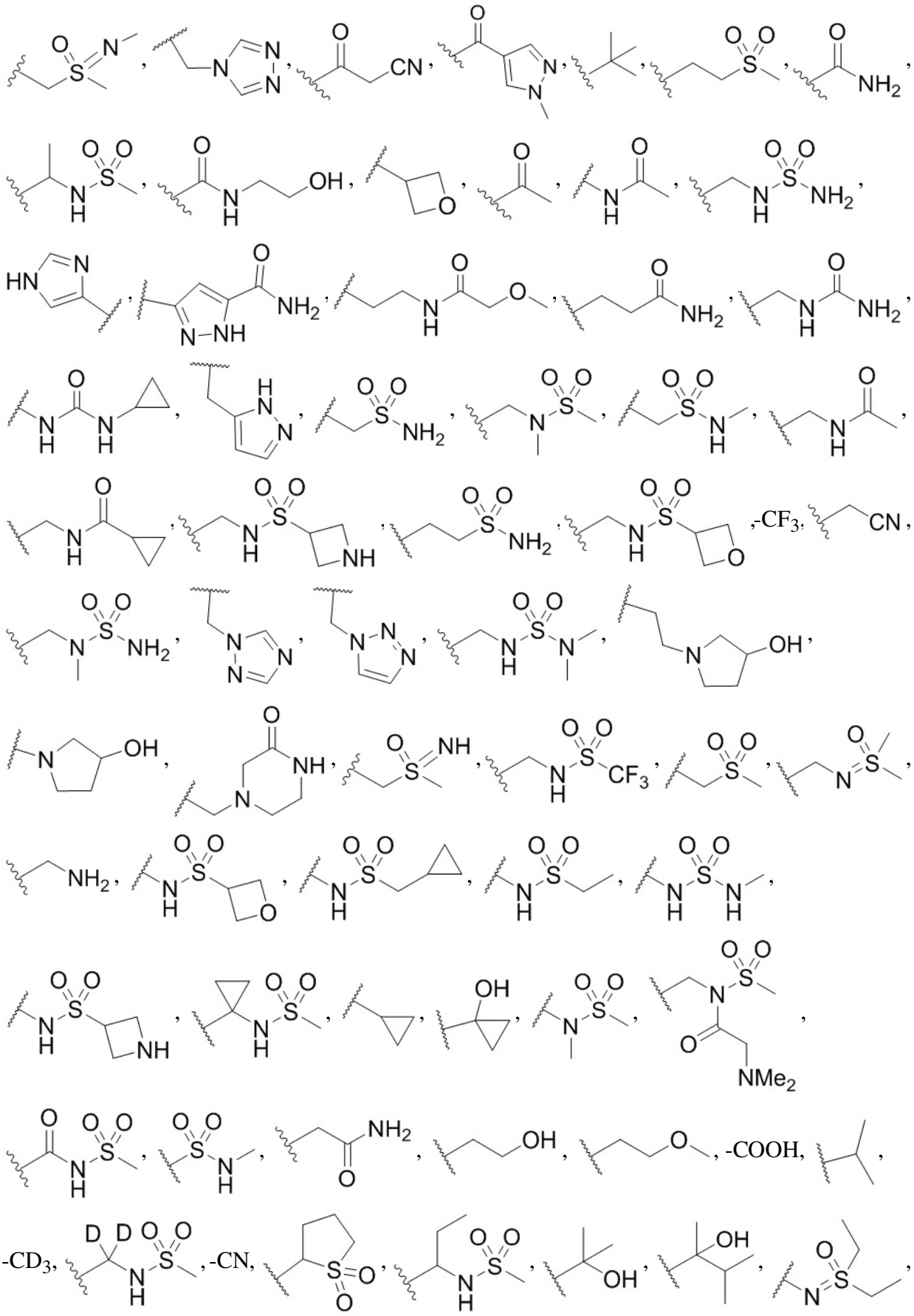
кольцо C представляет собой 

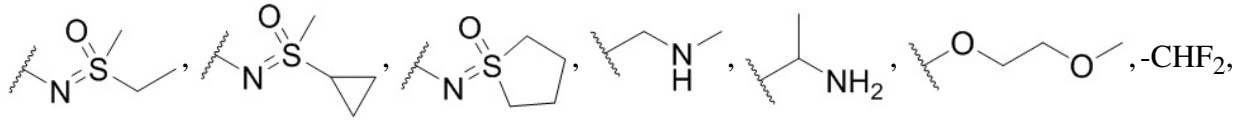
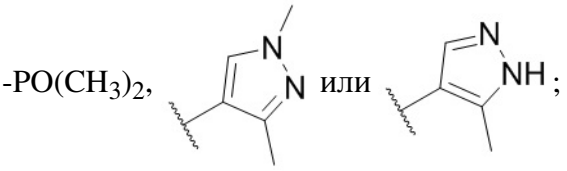
;

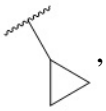
каждый из R^1 независимо означает фтор, метил, этил, -OH, метокси, $–CH_2OH$,

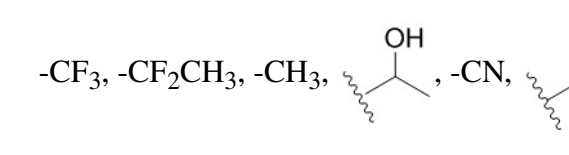


,



каждый из R^2 независимо означает –Cl, $–CHF_2$, $-CH_2CH_3$,  ,



R^3 означает водород;

R^4 означает водород;

m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

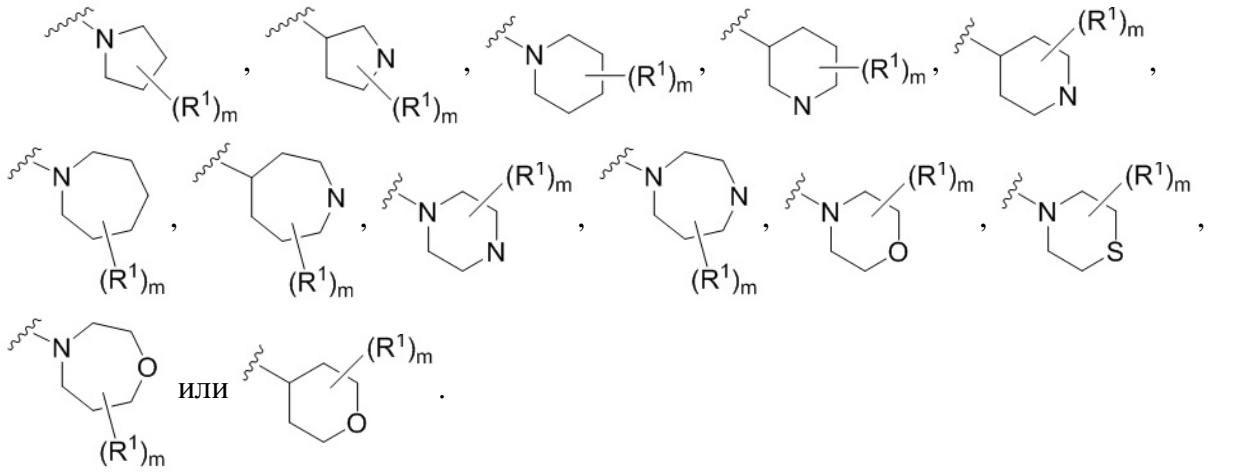
n равно 0, 1 или 2;

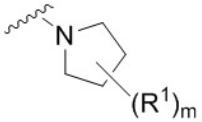
p равно 0 или 1; и

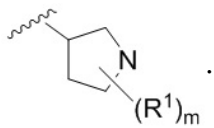
q равно 0 или 1.

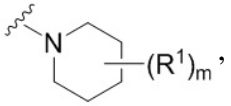
2. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой 5-7-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

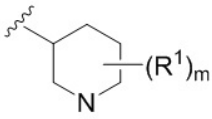
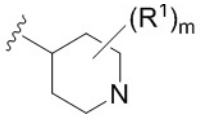
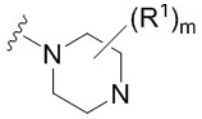
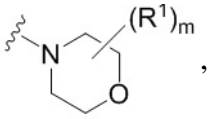
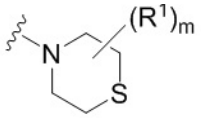
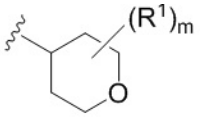
3. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой:

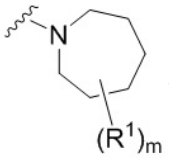
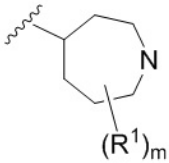
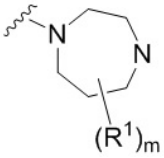
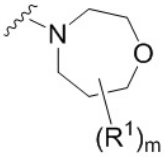


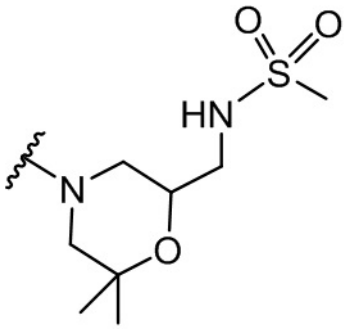
4. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой:  или

 .

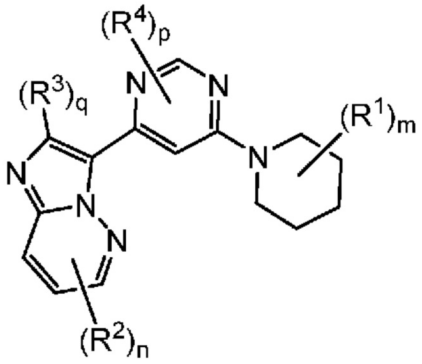
5. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой:  ,






или

.

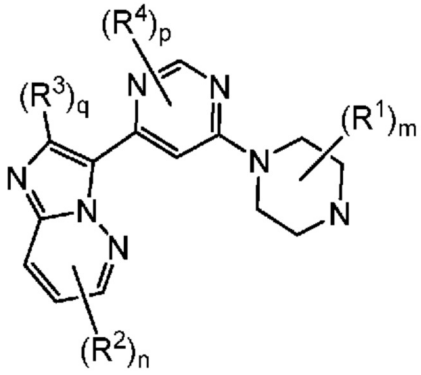
6. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой:

,

,

или

.

7. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой

.

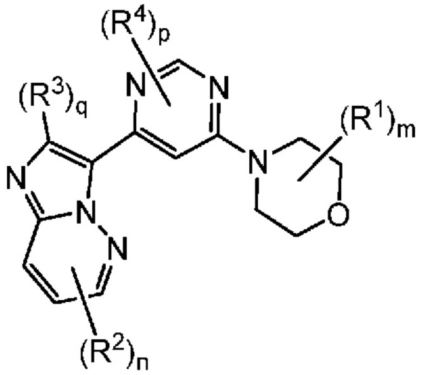
8. Соединение по п. 1 одной из формул X-a, X-b или X-c:



X-a

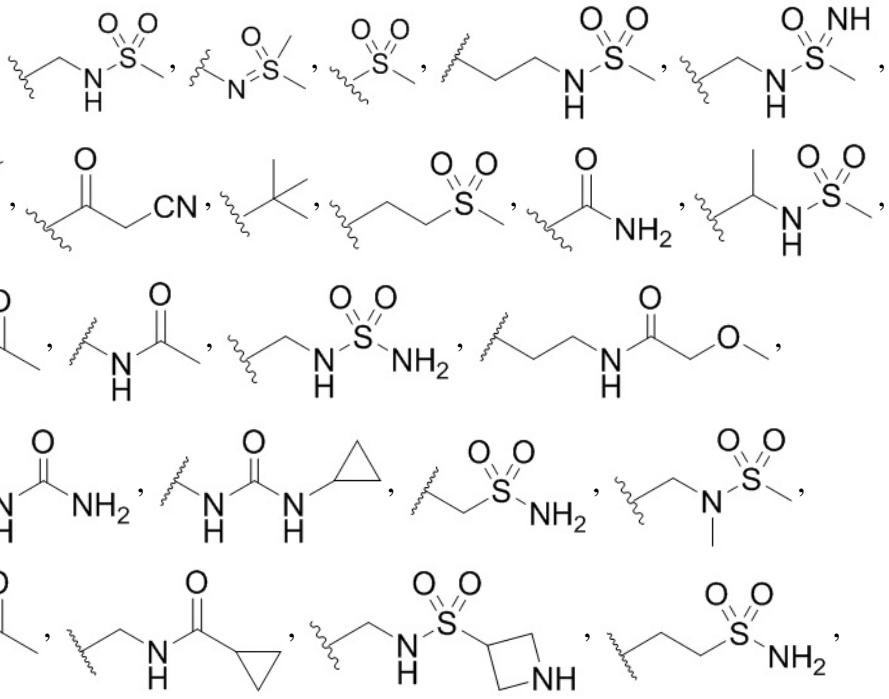


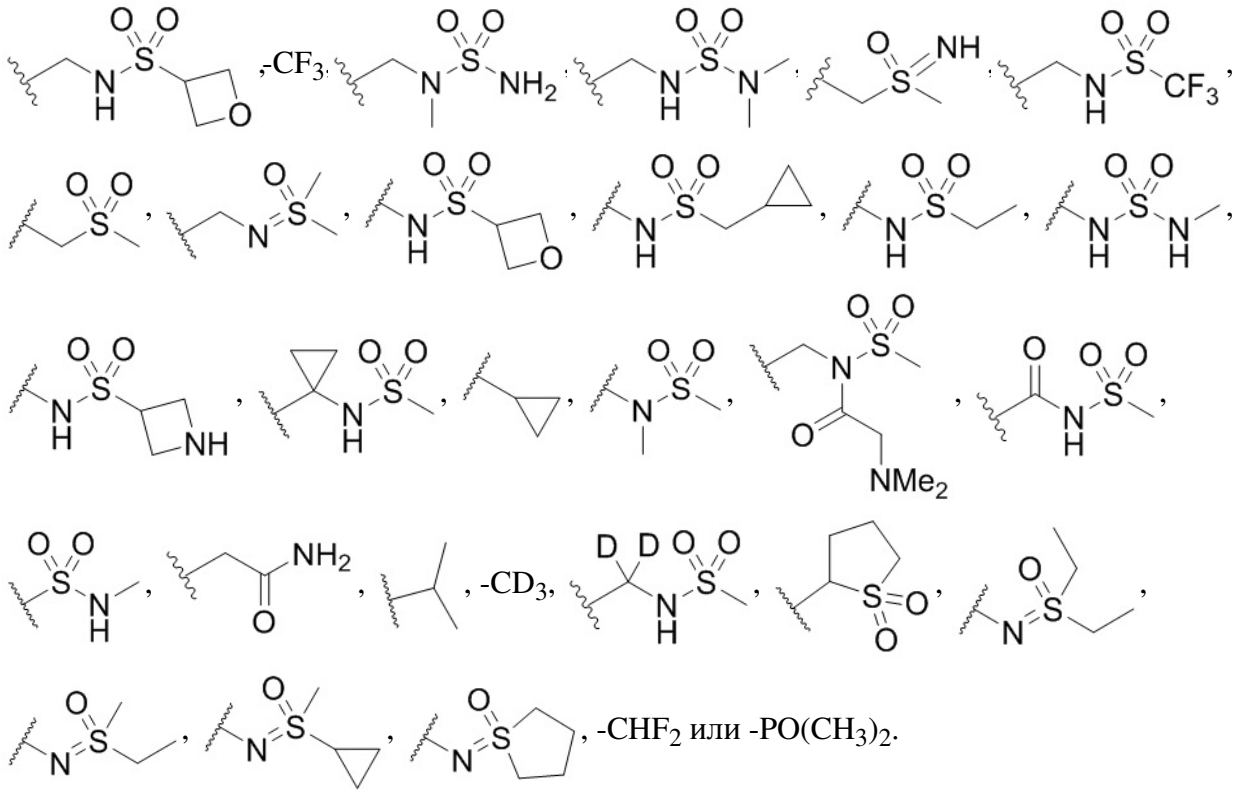
X-b



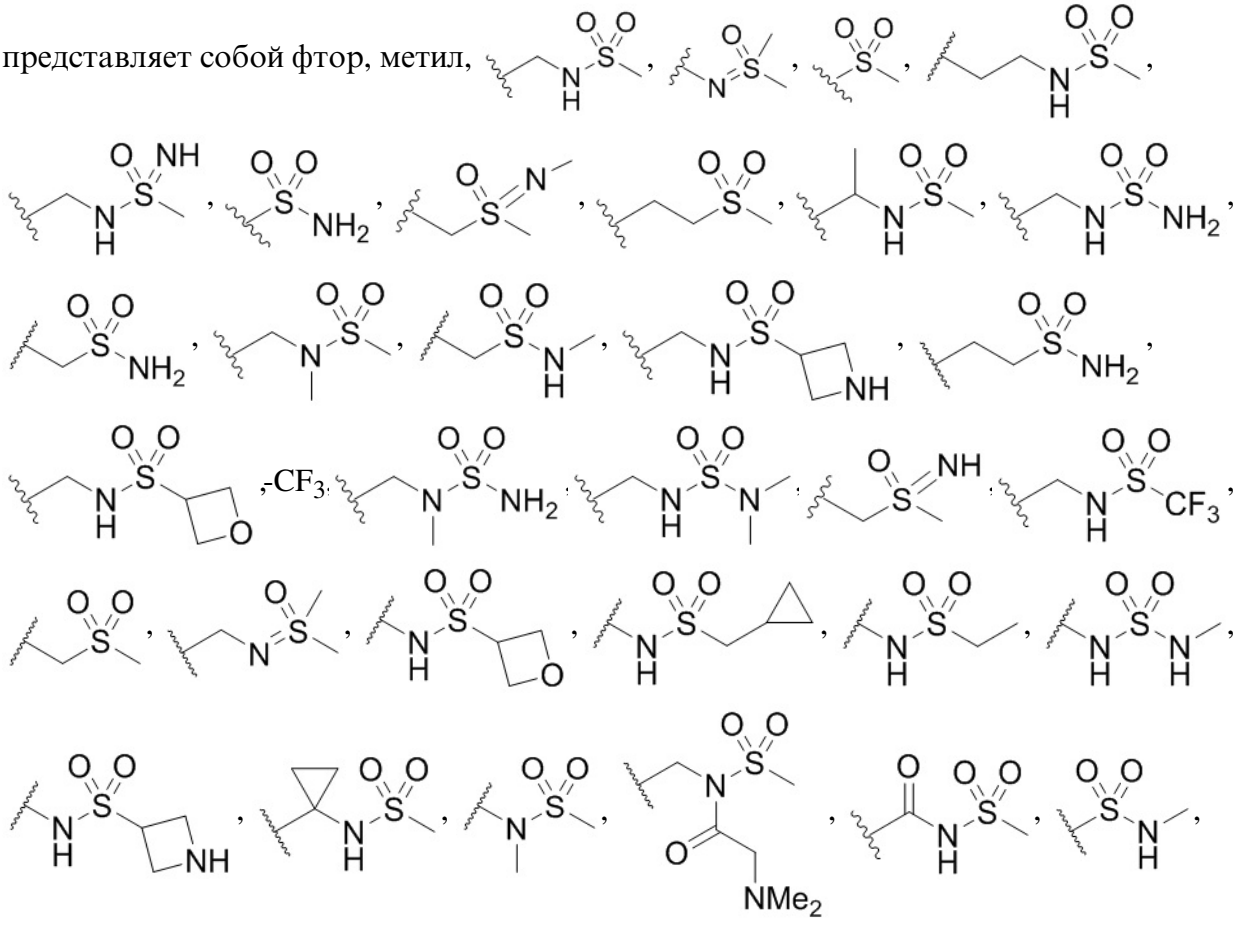
X-c

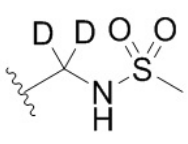
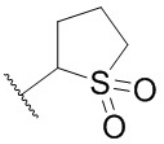
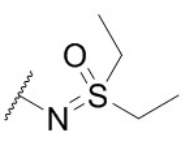
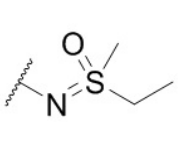
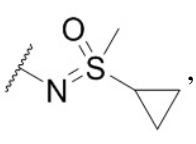
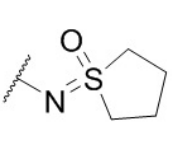
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором каждый из R^1 независимо представляет собой фтор, метил, этил, 

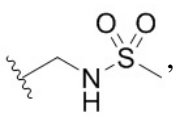
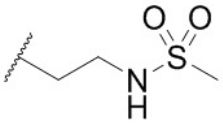
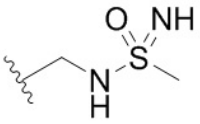
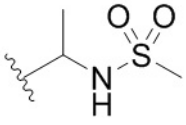
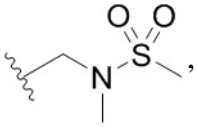
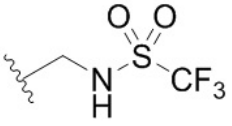
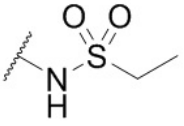
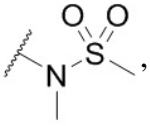
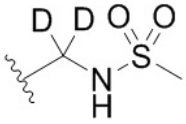


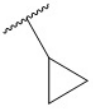
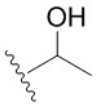
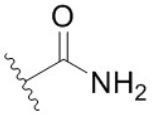
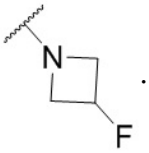
10. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором каждый из R^1 независимо представляет собой фтор, метил,



-CD_3,  ,  ,  ,  ,  , 

или -CHF_2.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором каждый из R^1 независимо представляет собой фтор, метил,  ,  ,  ,  ,  , -CF_3,  ,  ,  , -CD_3,  или -CHF_2.

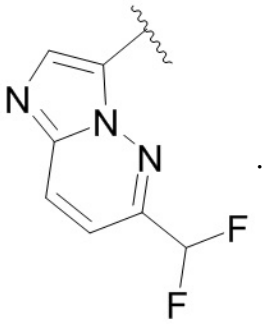
12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором каждый из R^2 независимо представляет собой –Cl, -CH_2CH_3,  , -CH_3,  , -CN,  или  .

13. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором каждый из R^2 независимо представляет собой –CHF_2, -CF_3 или -CF_2CH_3.

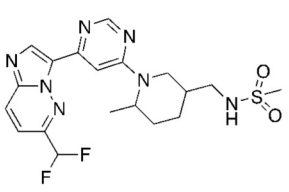
14. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором m равно 1, 2, 3, 4 или 5.

15. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором m равно 3.

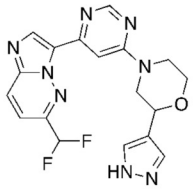
16. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором n равно 1.

17. Соединение по п.1, в котором кольцо B представляет собой  .

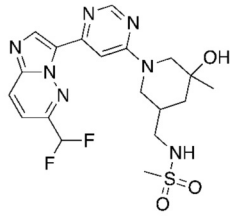
18. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



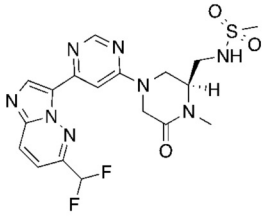
II-3



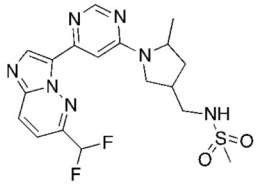
II-4



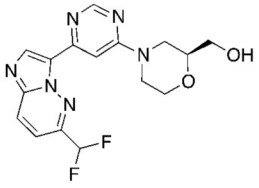
II-5



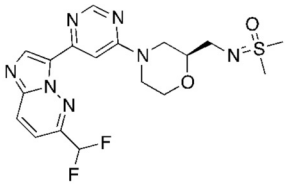
II-7



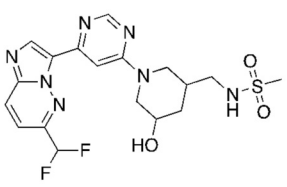
II-8



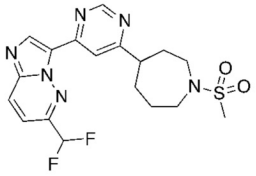
II-9



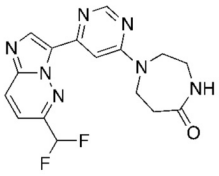
II-10



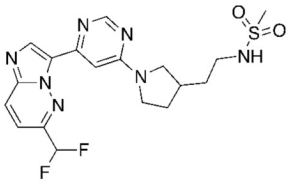
II-12



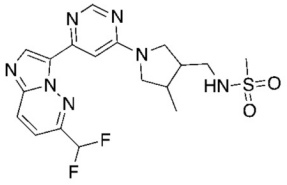
II-14



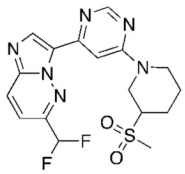
II-15



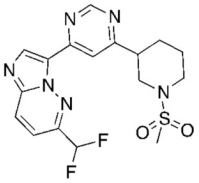
II-17



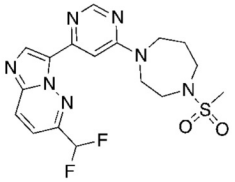
II-18



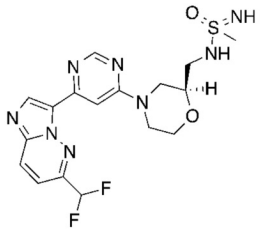
II-19



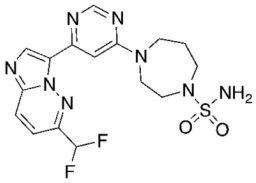
II-21



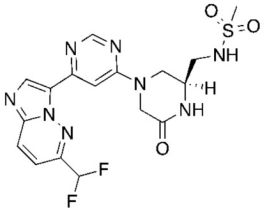
II-22



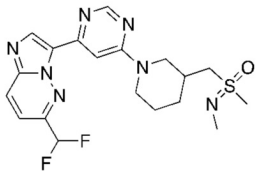
II-23



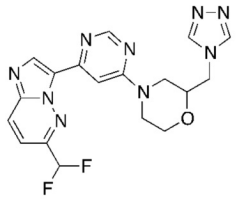
II-24



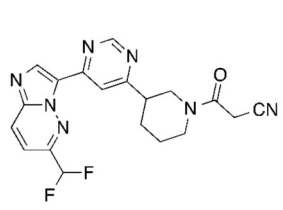
II-25



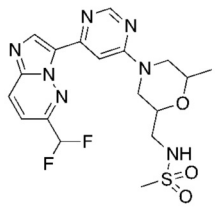
II-26



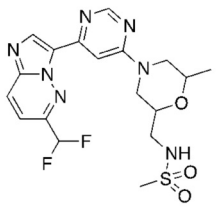
II-29



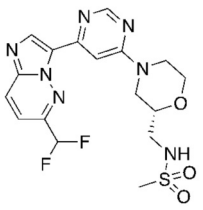
II-30



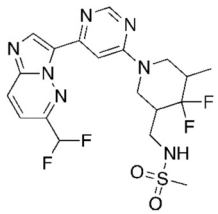
II-31



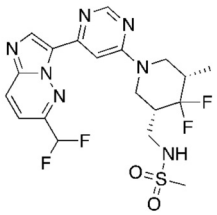
II-33



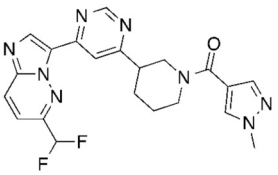
II-34



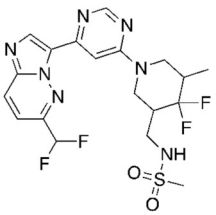
II-35



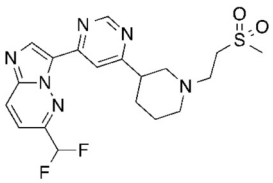
II-36



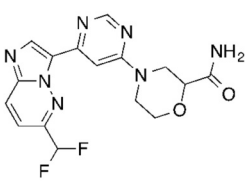
II-41



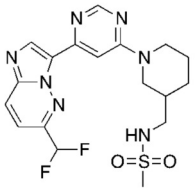
II-45



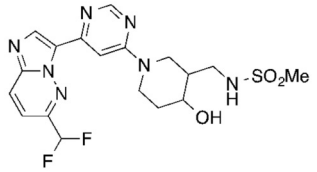
II-48



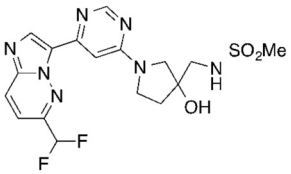
II-50



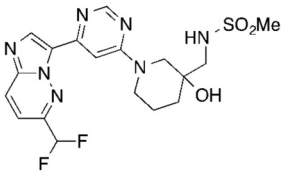
II-59



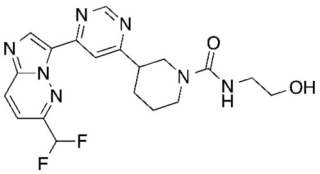
II-112



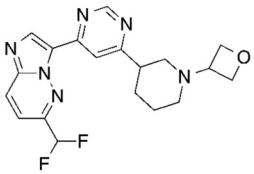
II-137



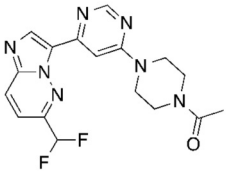
II-158



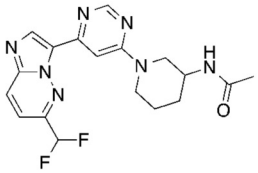
II-178



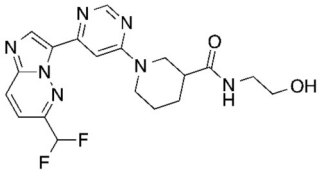
II-180



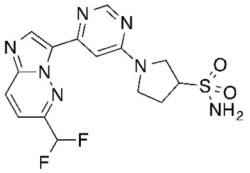
II-186



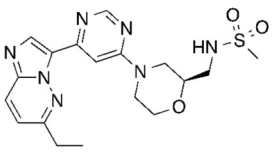
II-190



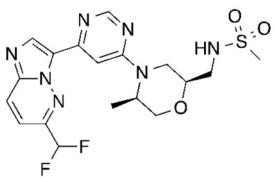
II-191



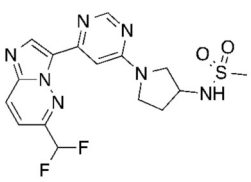
II-192



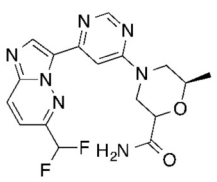
II-196



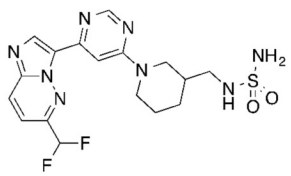
II-197



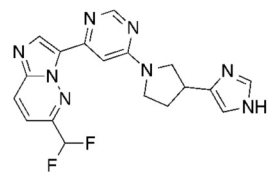
II-199



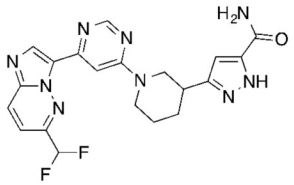
II-201



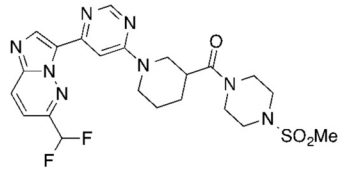
II-202



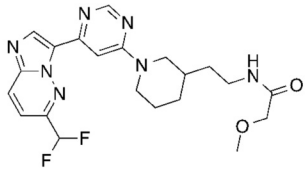
II-203



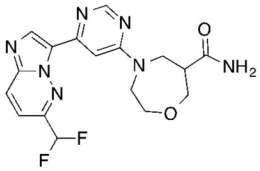
II-205



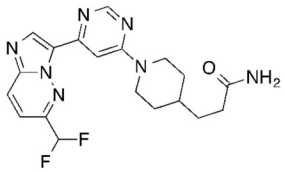
II-206



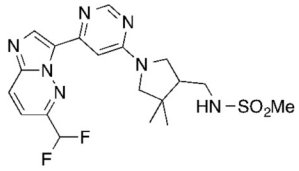
II-209



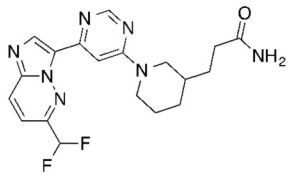
II-210



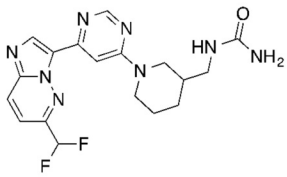
II-212



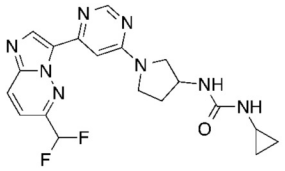
II-213



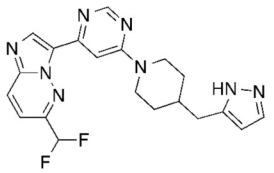
II-214



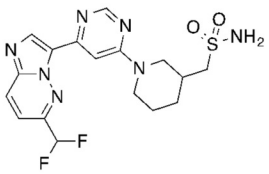
II-215



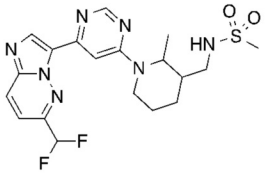
II-216



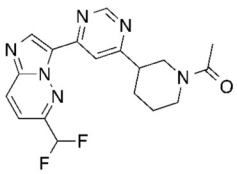
II-217



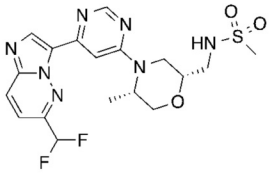
II-219



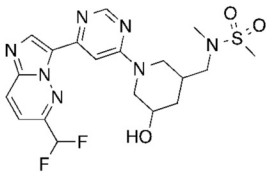
II-221



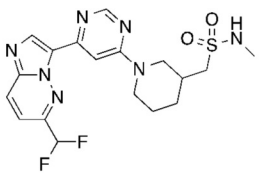
II-222



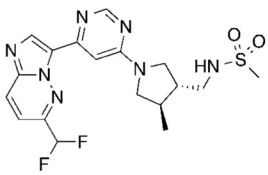
II-234



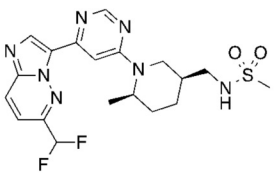
II-235



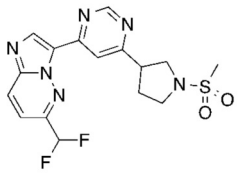
II-236



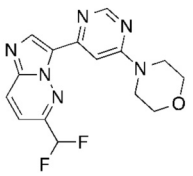
II-237



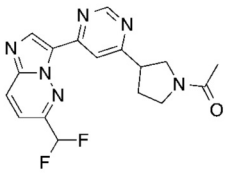
II-247



II-249

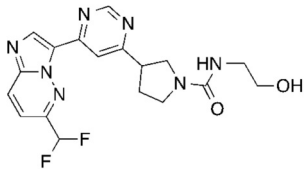


II-250

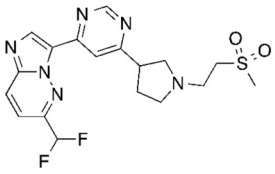


II-251

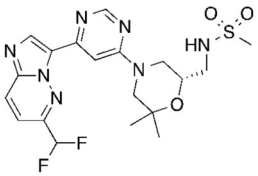
II-253



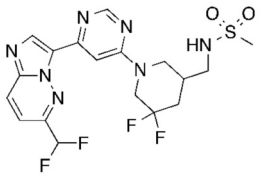
II-254



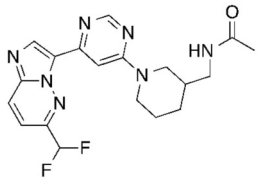
II-255



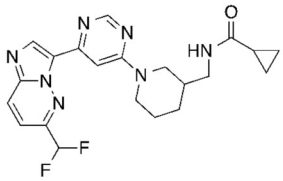
II-257



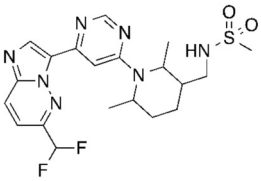
II-258



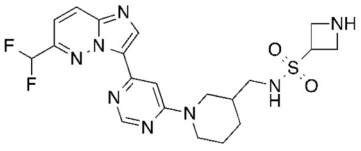
II-261



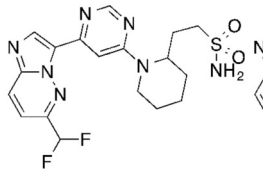
II-262



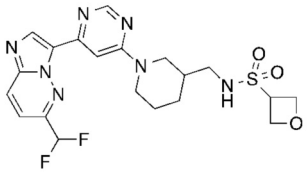
II-268



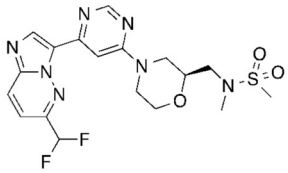
II-272



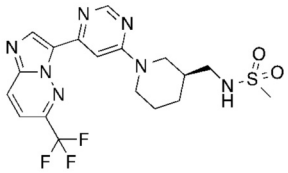
II-283



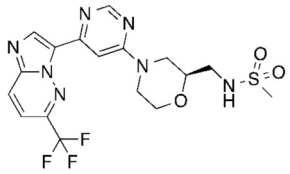
II-289



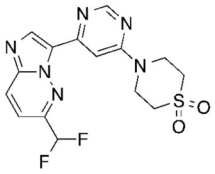
II-290



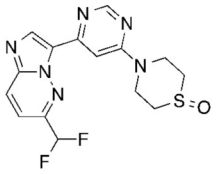
II-291



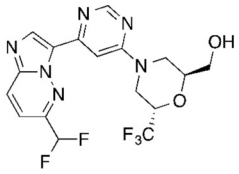
II-292



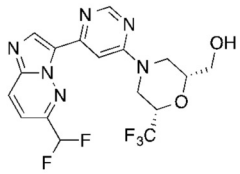
II-295



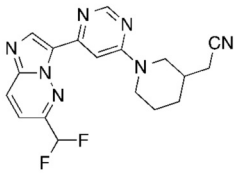
II-296



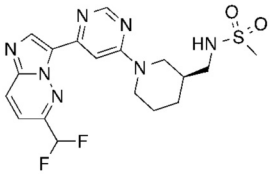
II-297



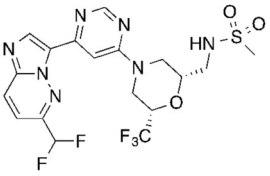
II-298



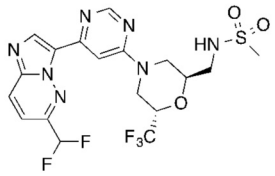
II-299



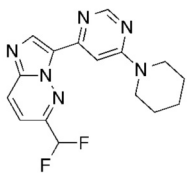
II-300



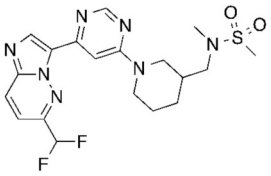
II-306



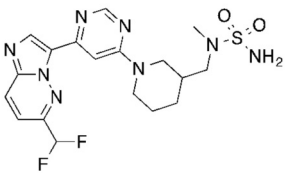
II-307



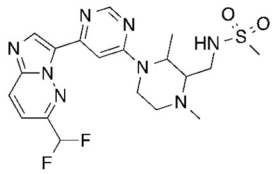
II-308



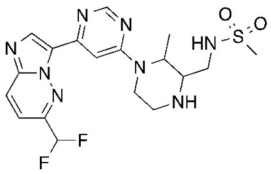
II-310



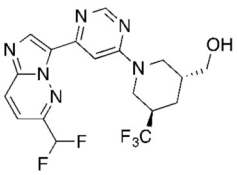
II-311



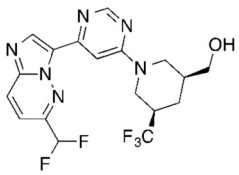
II-312



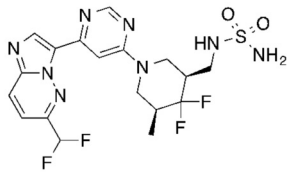
II-313



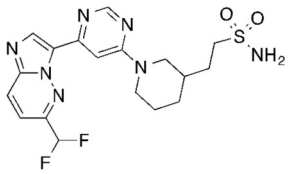
II-314



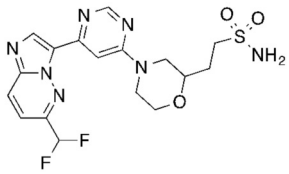
II-315



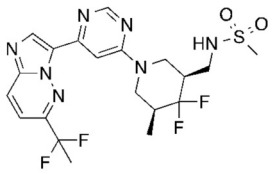
II-316



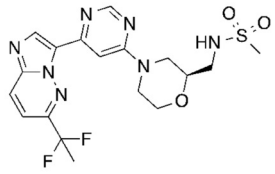
II-317



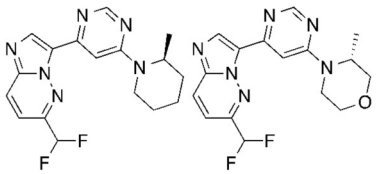
II-318



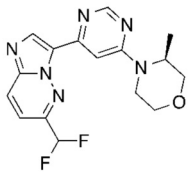
II-321



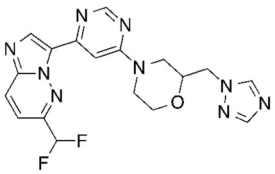
II-322



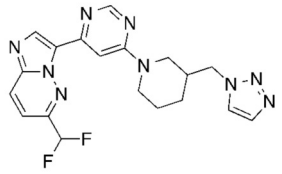
II-323 II-324



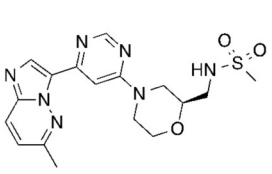
II-325



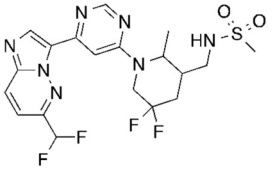
II-326



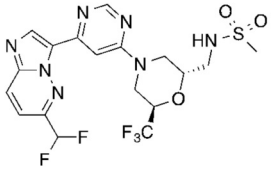
II-327



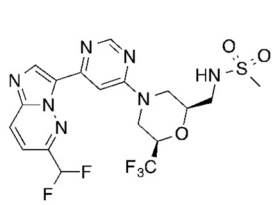
II-328



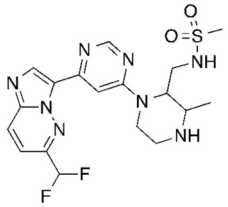
II-329



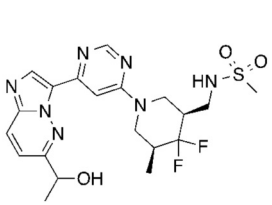
II-330



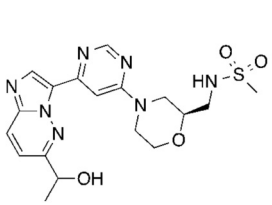
II-331



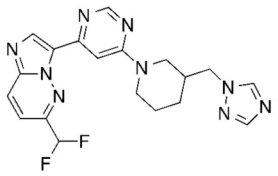
II-336



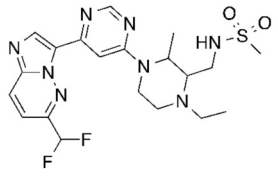
II-337



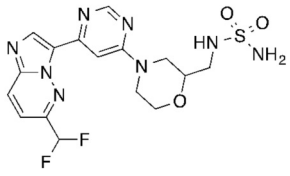
II-338



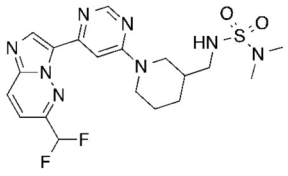
II-339



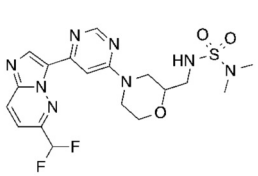
II-340



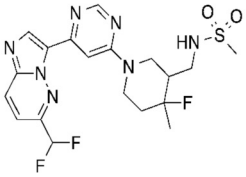
II-347



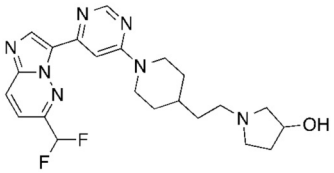
II-348



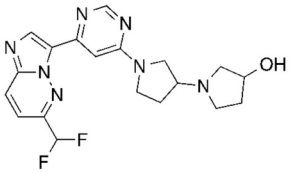
II-349



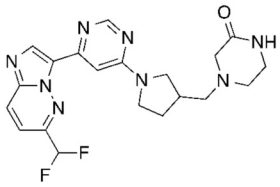
II-350



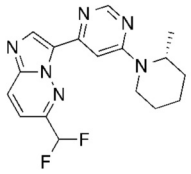
II-351



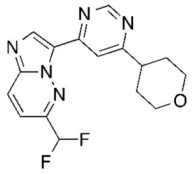
II-352



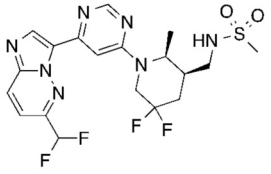
II-353



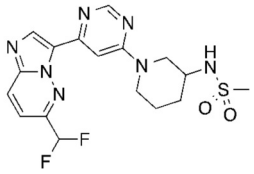
II-354



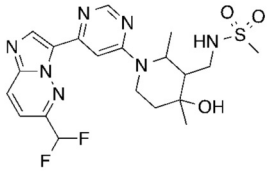
II-358



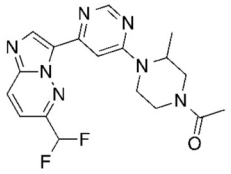
II-361



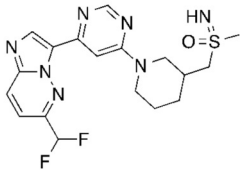
II-362



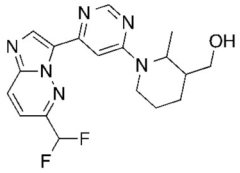
II-366



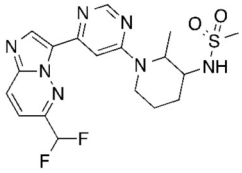
II-368



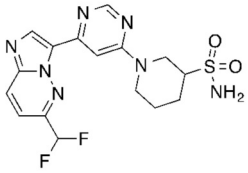
II-370



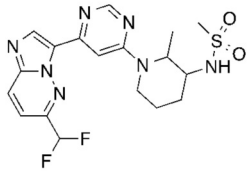
II-373



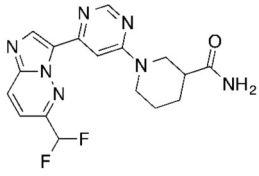
II-374



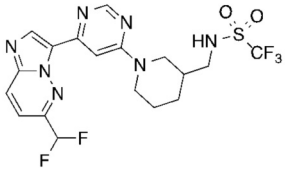
II-376



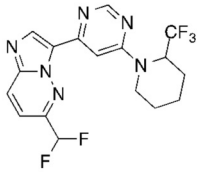
II-377



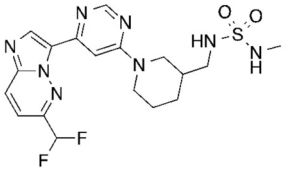
II-378



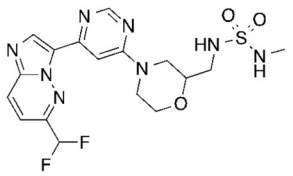
II-379



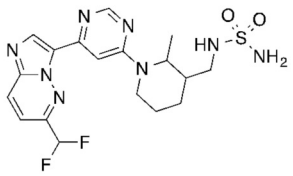
II-380



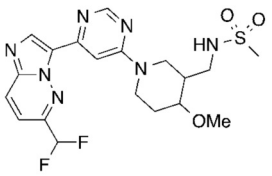
II-385



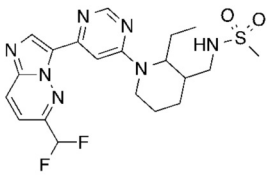
II-386



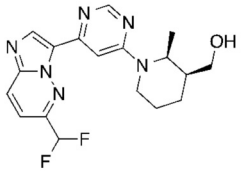
II-387



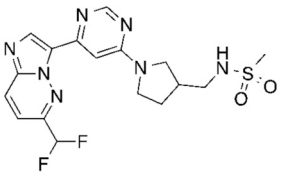
II-390



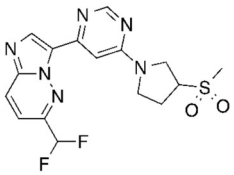
II-391



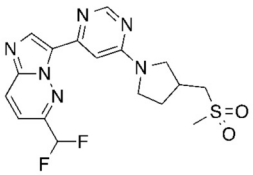
II-392



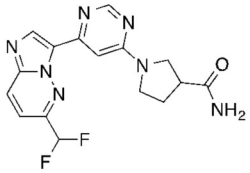
II-394



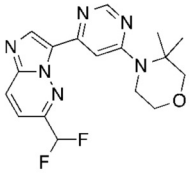
II-395



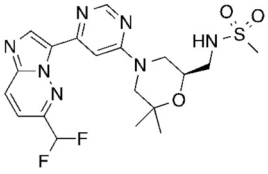
II-396



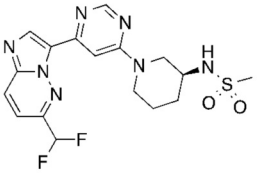
II-399



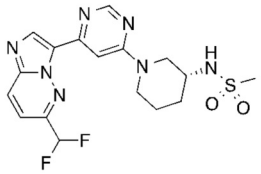
II-402



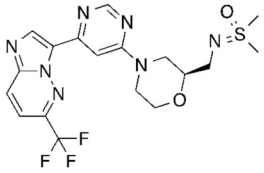
II-403



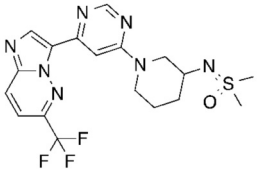
II-404



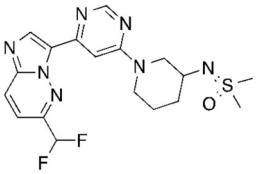
II-405



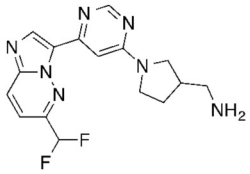
II-406



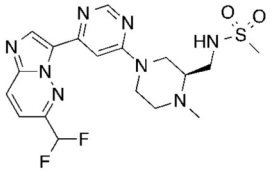
II-407



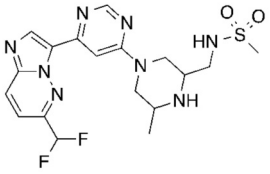
II-408



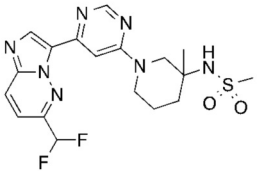
II-409



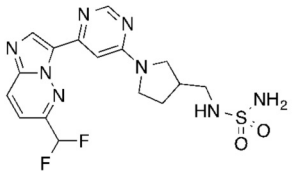
II-410



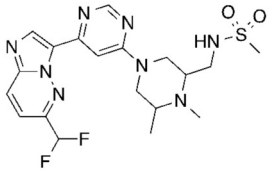
II-411



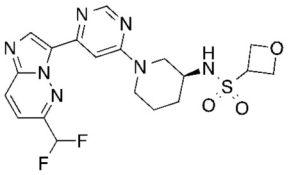
II-412



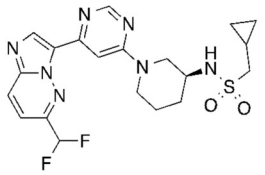
II-415



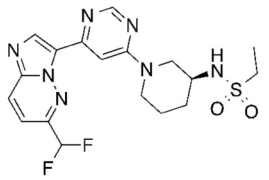
II-418



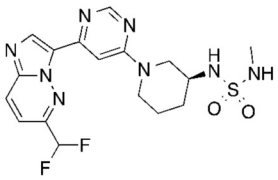
I-419



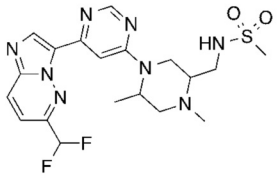
II-420



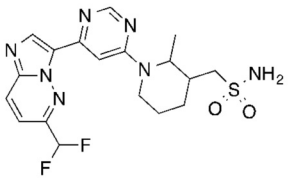
II-421



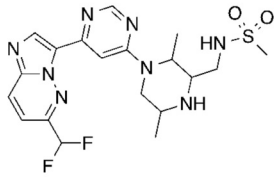
II-422



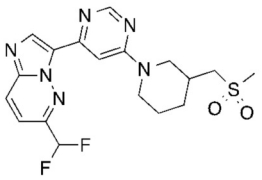
II-423



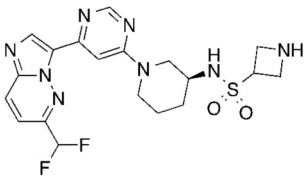
II-424



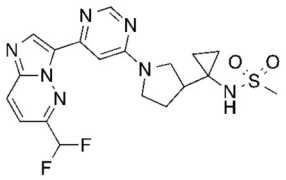
II-427



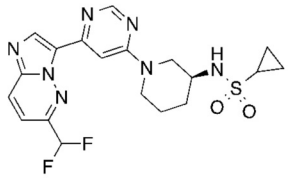
II-430



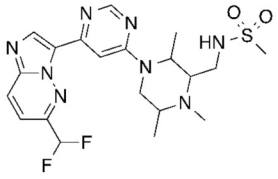
II-435



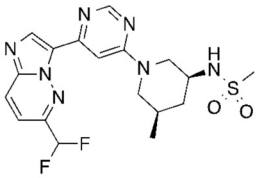
II-439



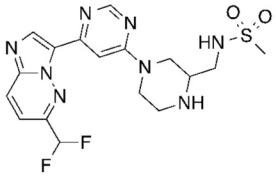
II-442



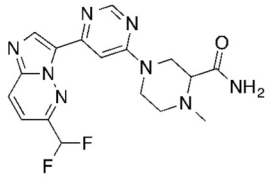
II-448



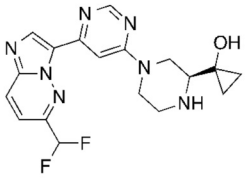
II-449



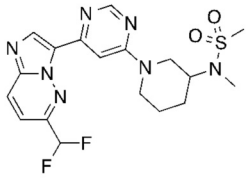
II-450



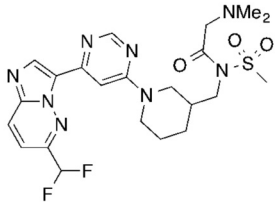
II-453



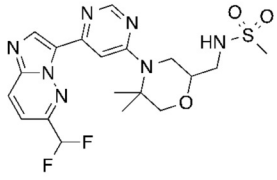
II-454



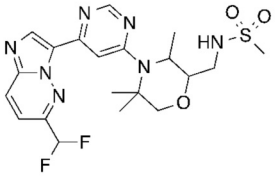
II-455



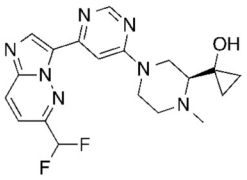
II-456



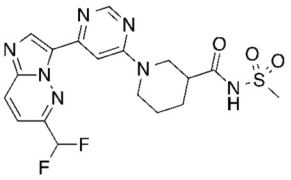
II-457



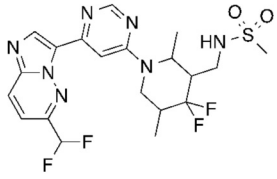
II-458



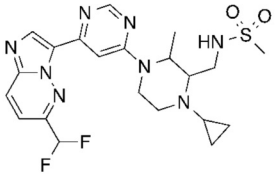
II-459



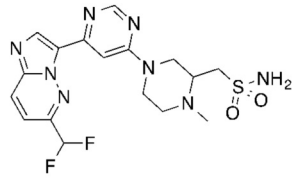
II-460



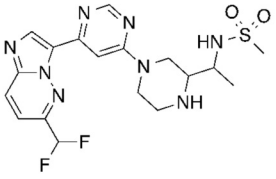
II-462



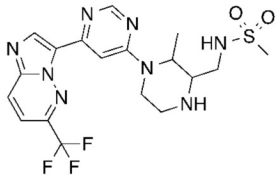
II-463



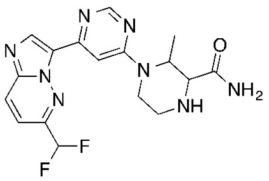
II-464



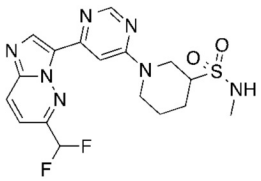
II-465



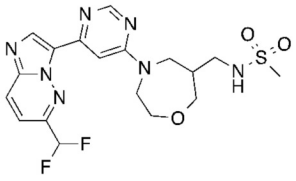
II-466



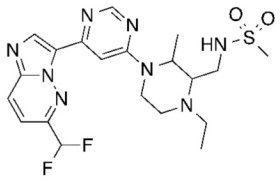
II-477



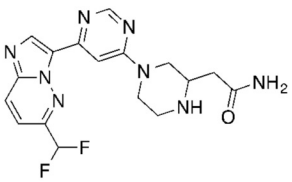
II-480



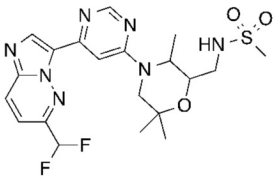
II-481



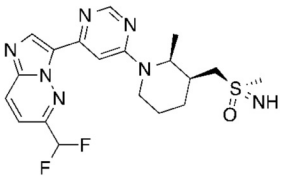
II-482



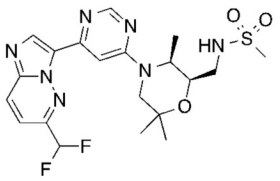
II-483



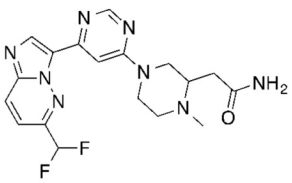
II-484



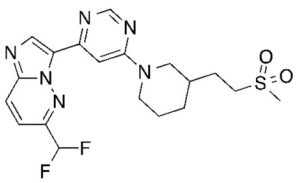
II-485



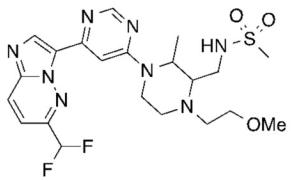
II-490



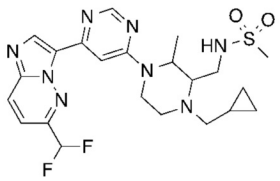
II-492



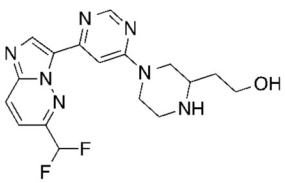
II-493



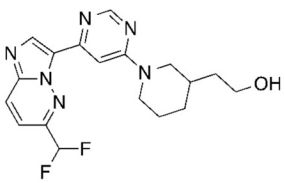
II-494



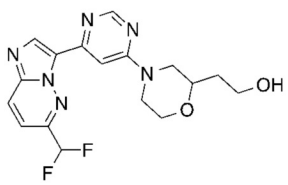
II-495



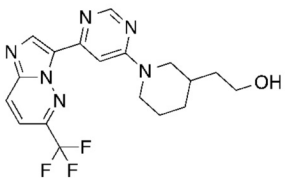
II-496



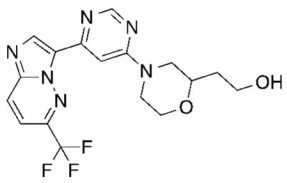
II-497



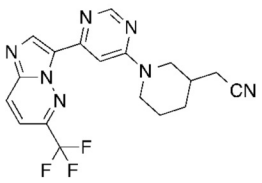
II-498



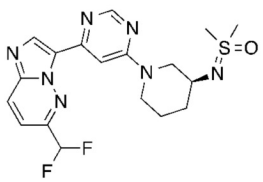
II-499



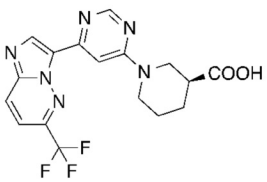
II-500



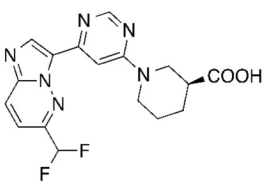
II-501



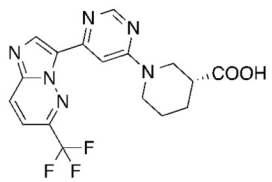
II-502



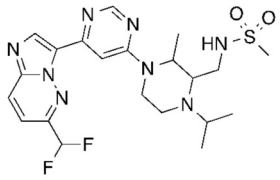
II-504



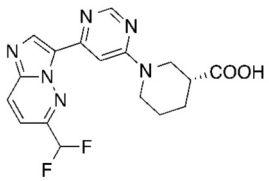
II-505



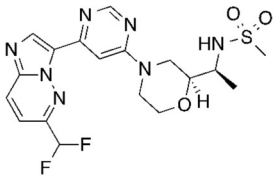
II-506



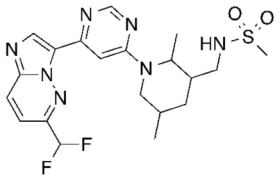
II-507



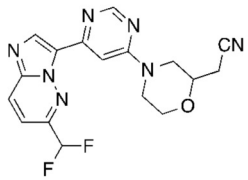
II-508



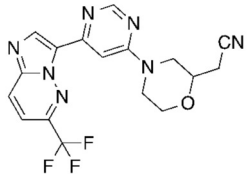
II-509



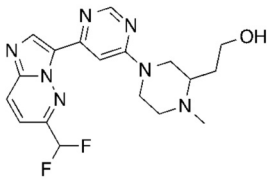
II-511



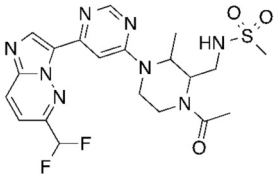
II-512



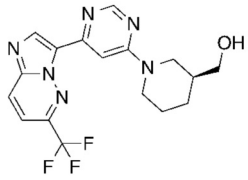
II-513



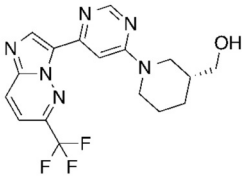
II-514



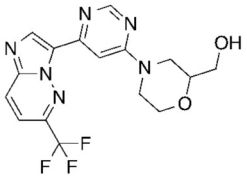
II-515



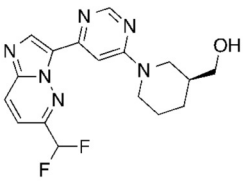
II-516



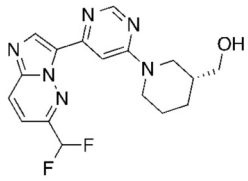
II-517



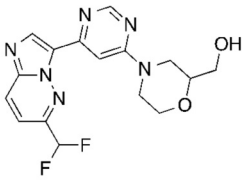
II-518



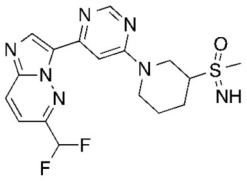
II-519



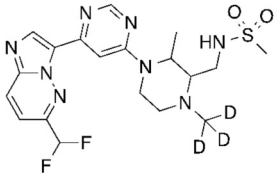
II-520



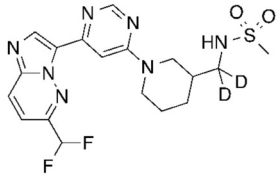
II-521



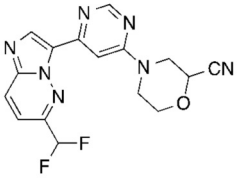
II-522



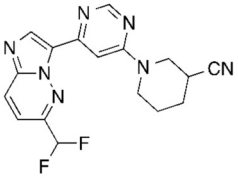
II-523



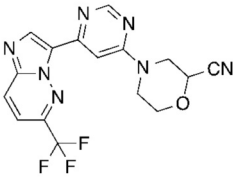
II-524



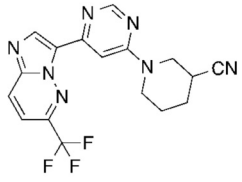
II-531



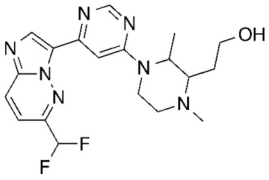
II-532



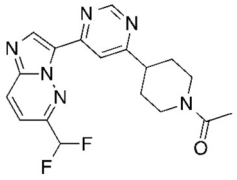
II-533



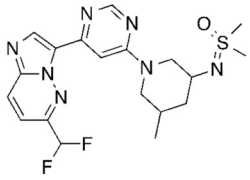
II-534



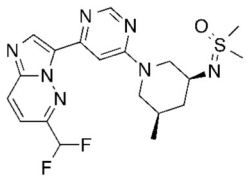
II-536



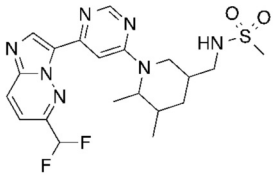
II-539



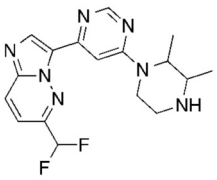
II-540



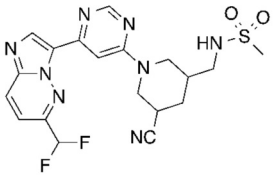
II-541



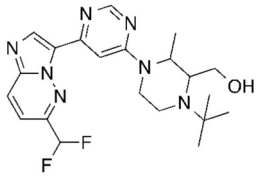
II-544



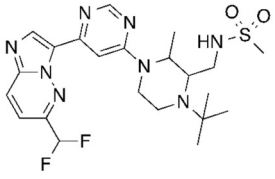
II-548



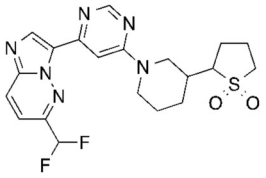
II-553



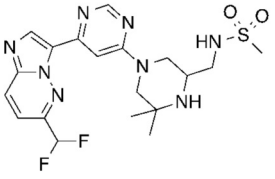
II-556



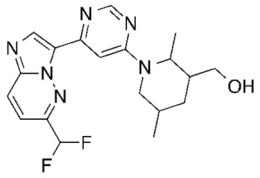
II-559



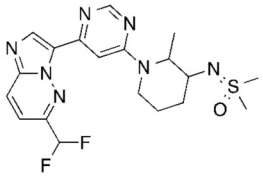
II-563



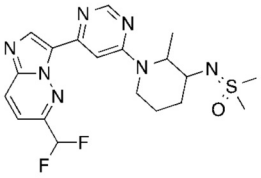
II-567



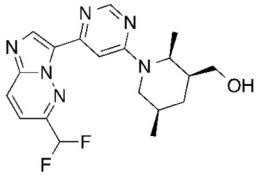
II-577



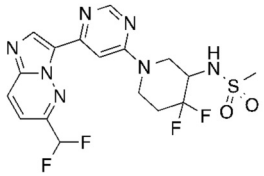
II-578



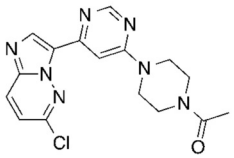
II-579



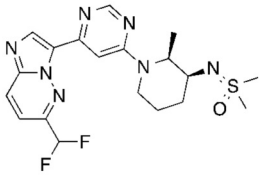
II-585



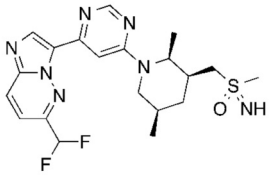
II-589



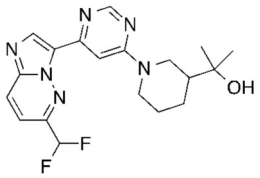
II-590



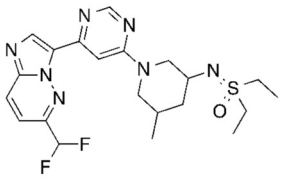
II-593



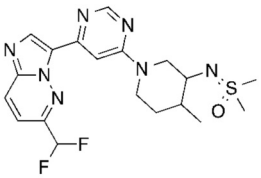
II-607



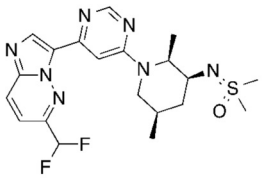
II-608



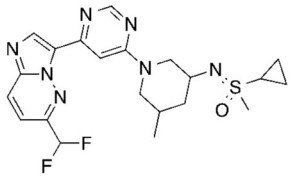
II-627



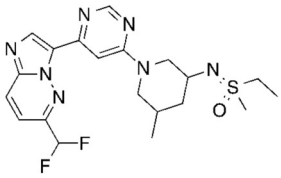
II-629



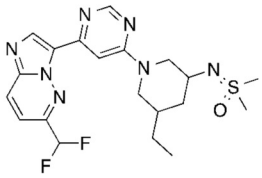
II-631



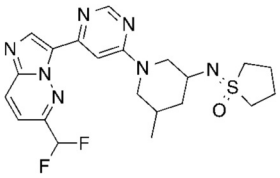
II-634



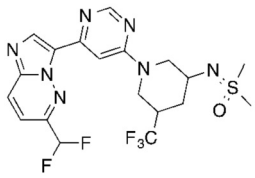
II-635



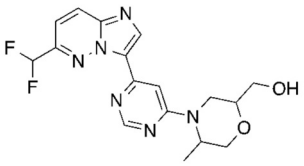
II-648



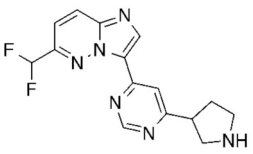
II-649



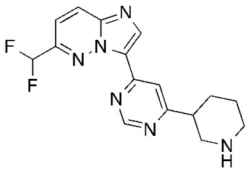
II-654



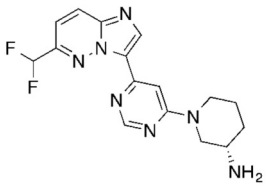
II-657



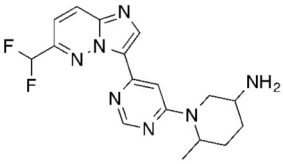
II-658



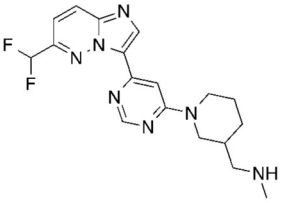
II-659



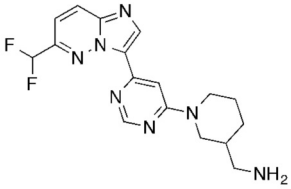
II-661



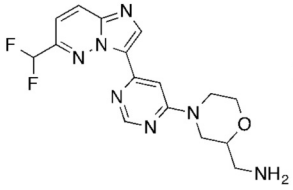
II-663



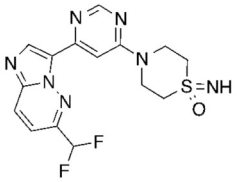
II-666



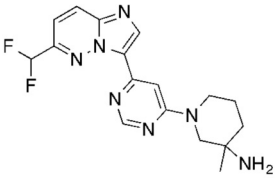
II-671



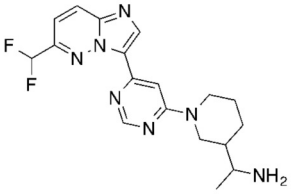
II-672



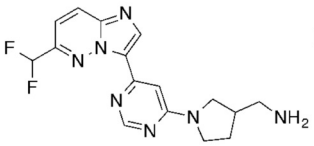
II-676



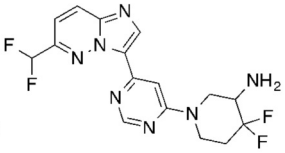
II-678



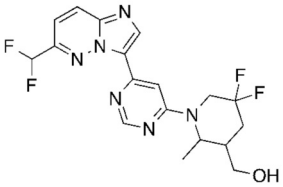
II-680



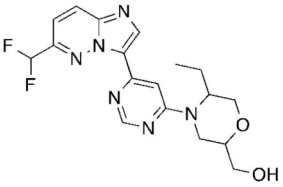
II-681



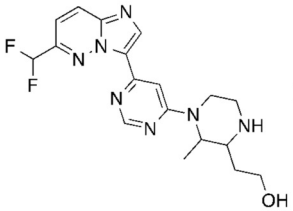
II-682



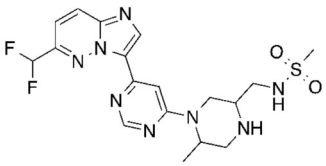
II-684



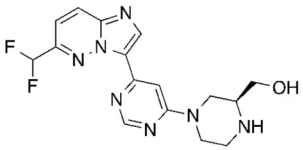
II-685



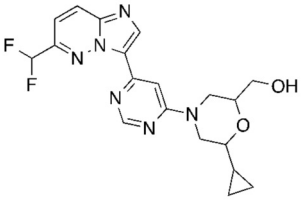
II-686



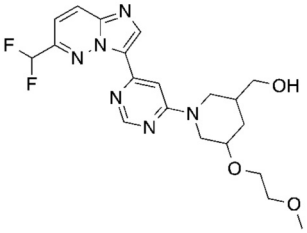
II-687



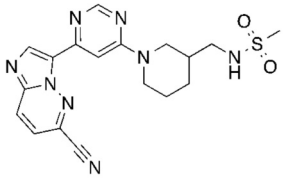
II-688



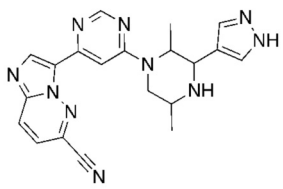
II-689



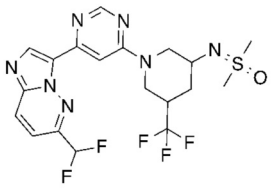
II-690



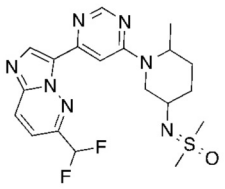
II-692



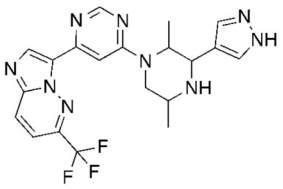
II-693



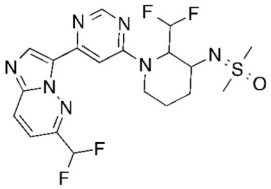
II-694



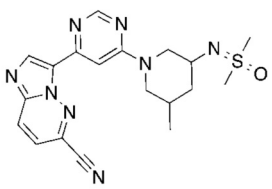
II-696



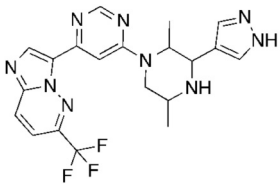
II-698



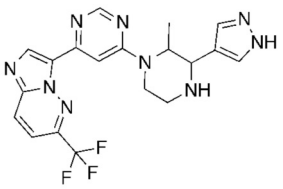
II-700



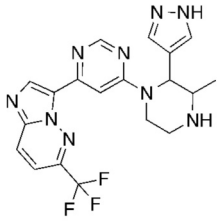
II-702



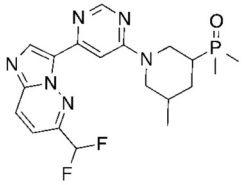
II-704



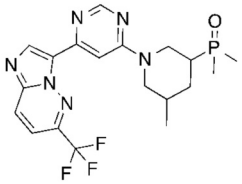
II-706



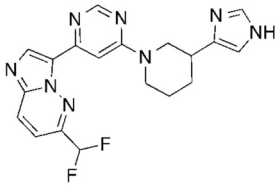
II-707



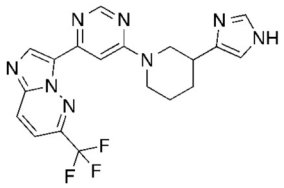
II-710



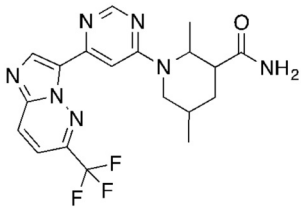
II-712



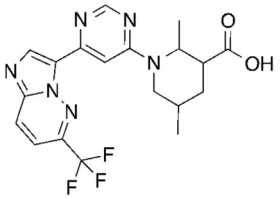
II-714



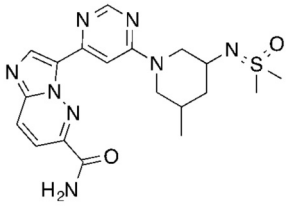
II-715



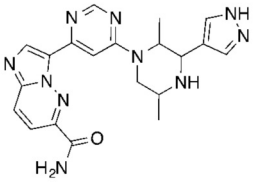
II-719



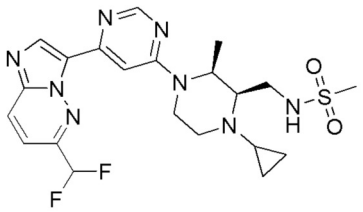
II-721



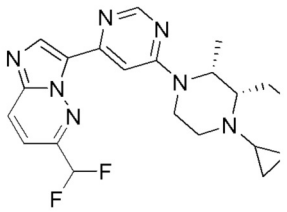
II-726



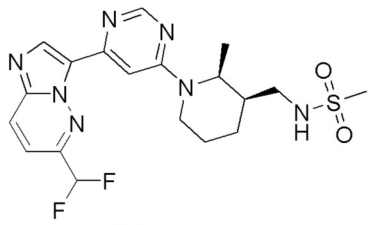
II-728

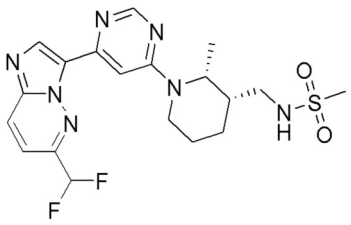


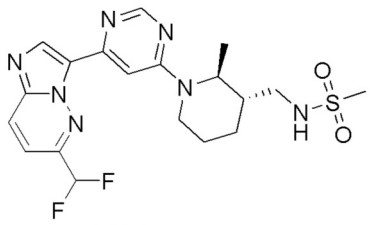
II-752

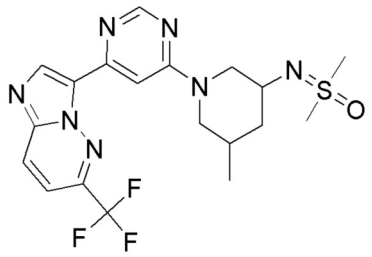


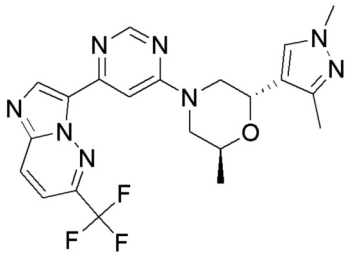
II-753

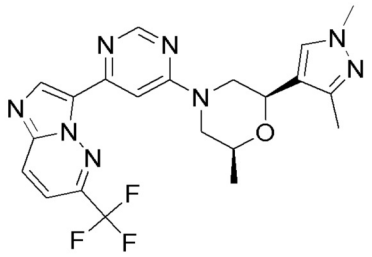

II-754

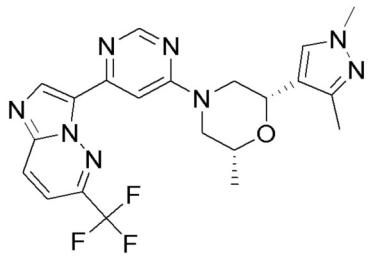

II-755

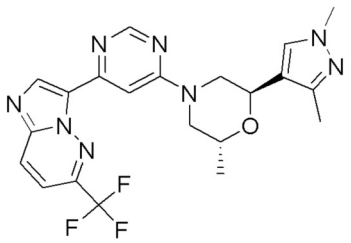

II-756

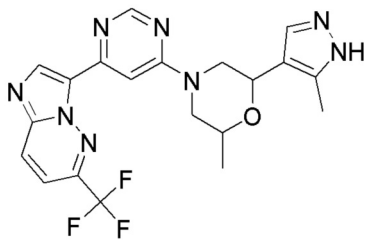

II-757

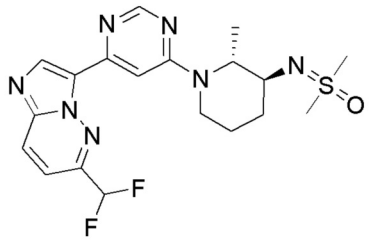

II-758

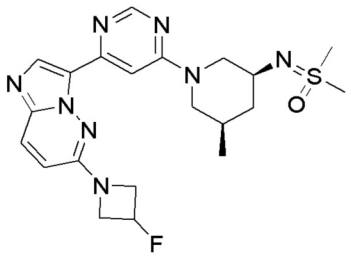

II-759

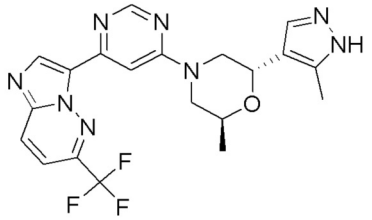

II-760

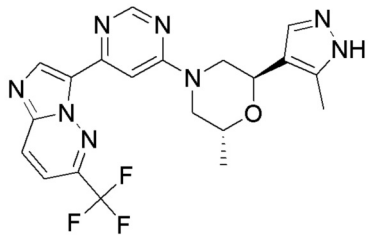

II-761

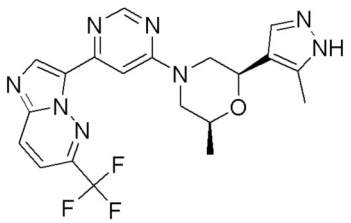

II-762

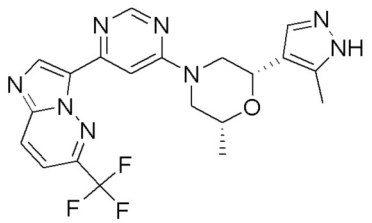

II-763


II-764

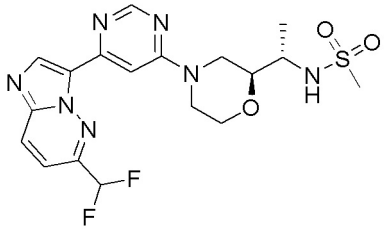
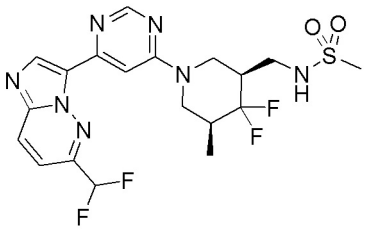
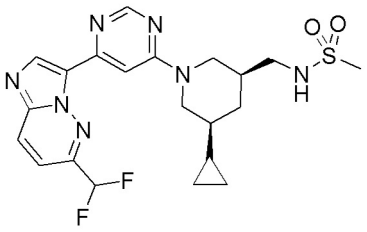

II-765


II-766

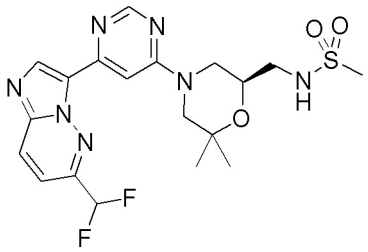
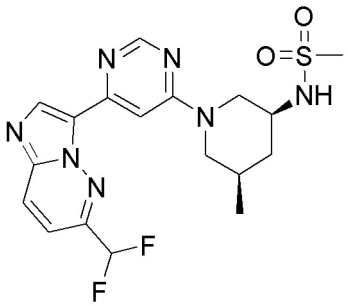
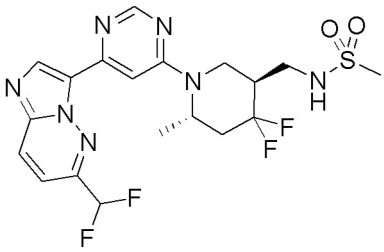

II-767


II-768

II-769 II-770 II-771

II-772 II-773 II-774

II-776 II-777 II-778

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей общей регулирующей содержание аминокислот киназы 2 с постоянной репрессией (GCN2) активностью, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

20. Применение соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования GCN2 в биологическом образце.

21. Применение соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения опосредуемого GCN2 нарушения, заболевания или патологического состояния.

22. Применение по п. 21, где опосредуемое GCN2 нарушение, заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, включающей воспалительные патологические состояния, иммунологические патологические состояния, аутоиммунные патологические состояния, аллергические патологические состояния, ревматические патологические состояния, тромбические патологические состояния, рак, инфекции, нейродегенеративные заболевания, дегенеративные заболевания, нейровоспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические патологические состояния.

23. Применение по п. 22, где рак выбран из группы, включающей солидную опухоль, где солидная опухоль происходит из группы опухолей эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани, костей, включая хондросаркому и саркому Юинга, зародышевых клеток, включая опухоли эмбриональной ткани, и/или легких, выбранную из группы, включающей моноцитарный лейкоз, аденокарциному легких, мелкоклеточные карциномы легких, рак поджелудочной железы, глиобластому, нейрофиброму, ангиосаркому, карциному молочной железы и/или злокачественную меланому и опухоль крови и иммунной системы.

24. Применение по п. 22, где аутоиммунным патологическим состоянием является

ревматоидный артрит, системная волчанка, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена или отторжение трансплантата органа.

25. Применение по п. 22, где метаболическим патологическим состоянием является диабет.

26. Применение по п. 22, где дегенеративным заболеванием является остеоартрит.

27. Применение по п. 22, где воспалительным патологическим состоянием является астма, воспалительная болезнь кишечника или гигантоклеточный артериит.

28. Применение по п. 22, где сердечно-сосудистым заболеванием является ишемическое повреждение.

29. Применение по п. 22, где нейродегенеративным заболеванием является болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственное кровоизлияние в головной мозг с амилоидозом голландского типа, амилоидная ангиопатия головного мозга, болезнь Крейтцфельда - Якоба, лобно-височные слабоумия, болезнь Гентингтона или болезнь Паркинсона.

30. Применение по п. 22, где инфекция вызвана лейшманией, микобактериями, включая M. leprae, M. tuberculosis и/или M. avium, плазмодий, вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна - Барр, вирус простого герпеса или вирус гепатита С.

31. Применение по п. 21, где опосредуемое GCN2 нарушение, заболевание или патологическое состояние представляет собой рак и способ дополнительно включает введение второго средства для лечения рака.