



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111503** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 498/10* (2006.01)  
*C07D 513/04* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 35/00*

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

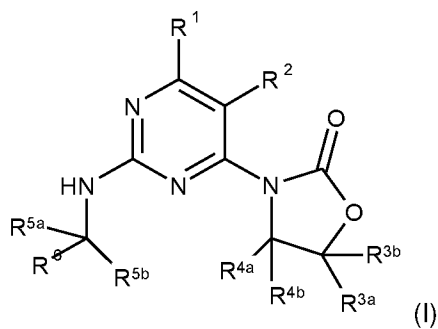
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2014 03086</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>26.09.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.05.2016</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/539,553</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>27.09.2011</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.05.2016, Бюл.№ 9</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/ІВ2012/055133, 26.09.2012</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Чо Йонг Шін (KR/US), Левелл Джуліан Рой (GB/US), Туре Бакарі-Баррі (CA/US), Янг Фен (CN/US), Каферро Томас (US), Леї Хуангшу (US/CN), Ленуар Франсуа (CA/US), Ліу Ганг (US), Палермо Марк Г. (US), Шульц Майкл Девід (US), Сміт Трой (US), Косталес Абран К. (US), Пфістер Кеїт Брюс (US), Сендзік Мартін (DE/US), Шафер Сінтія (US), Саттон Джеймс (US), Жао Цянь (CN/US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2008080937 A1, 10.07.2008 WO 20060816 A1, 23.08.2001 WO 2010090290 A1, 12.08.2010</b></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**(54) 3-ПІРИМІДИН-4-ІЛ-ОКСАЗОЛІДИН-2-ОНИ ЯК ІНГІБІТОРИ МУТАНТНОЇ ІДН**

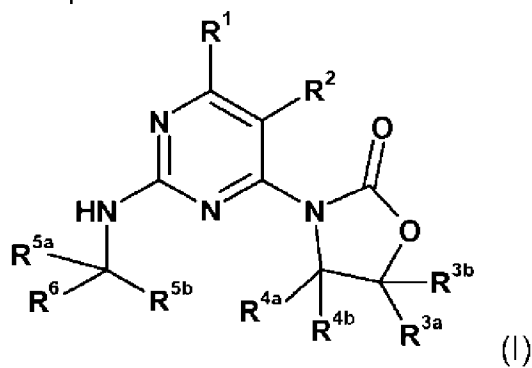
(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки формули (I)

UA 111503 C2



або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> визначені у даній заявці. Винахід також стосується композицій, що містять сполуку формули (I), та застосування такої сполуки при інгібуванні мутантних білків IDH, що мають неоморфну активність. Винахід додатково стосується застосування сполуки формули (I) при лікуванні захворювань або розладів, пов'язаних з такими мутантними білками IDH, включаючи, але не обмежуючись, клітинно-проліферативні розлади, такі як рак.



## ГАЛУЗЬ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до нових 3-піримідиніл-4-іл-оксазолідин-2-онових сполук, до композицій, що містять ці сполуки, до застосування таких сполук для інгібування мутантних білків IDH, що мають неоморфну активність, та для лікування захворювань або розладів, пов'язаних з такими мутантними білками IDH, включаючи, але не обмежуючись, клітино-проліферативні розлади, такі як рак.

## ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Ізоцитратдегідрогеназа (IDH) являє собою ключове сімейство ферментів, виявлених у клітинному метаболізмі. Вони являють собою NADP<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup> та метал-залежні оксидоредуктази класу ферментів EC 1.1.1.42. Білки дикого типу каталізують окисне декарбоксілювання ізоцитрату до альфа-кетоглутарату, що генерує двоокис вуглецю та NADPH/NADH у ході цього процесу. Вони також відомі як перетворюючі оксалосукцинат у альфа-кетоглутарат. Мутації у IDH1 (цитозольна) та IDH2 (мітохондріальна) були визначені у декількох типах раку, включаючи, але не обмежуючись, гліому, мультиформну гліобластому, парагангліому, супратенторіальні примордіальні нейроектодермальні пухлини, гострий гранулоцитарний лейкоз (AML), рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки, хондросаркому, холангіокарциному, периферичну T-клітинну лімфому та меланому. (Див. L. Deng et al., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T. Shibata et al., Am. J. Pathol., 2011, 178(3), 1395; Gaal et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Мутації були виявлені на або поблизу ключових залишків у активному сайті: G97D, R100, R132, H133Q та A134D для IDH1 та R140 та R172 для IDH2. (Див. L. Deng et al., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85, 457).

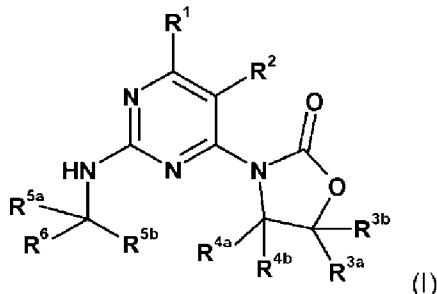
Було показано, що ці мутантні форми IDH мають неоморфну активність (також відому як набуття функціональної активності), відновлюючи альфа-кетоглутарат до 2-гідроксиглутарату (2-HG). (Див. P.S. Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225). Як правило, продукція 2-HG є енантіоспецифічною, приводячи до утворення D-енантіомеру (також відомого, як R-енантіомер або R-2-HG). Нормальні клітини мають низькі природні рівні 2-HG, у той час як клітини, що містять ці мутації у IDH1 або IDH2, демонструють значно підвищені рівні 2-HG. Високі рівні 2-HG були виявлені у пухлинах, що містять мутації. Наприклад, високі рівні 2-HG були виявлені у плазмі пацієнтів з AML, що містять мутантний IDH. (Див. S. Gross et al., J. Exp. Med., 2010, 207(2), 339). Високі рівні 2-HG тісно пов'язані з онкогенезом.

Мутантна IDH2 також зв'язана з рідкісним нейрометаболічним розладом D-2-гідроксиглутарикацидурією II типу (D-2-HGA тип II). Генеративні мутації були виявлені у R140 у IDH2 у 15 пацієнтів, що мають D-2-HGA II типу. Пацієнти з цим порушенням також мають постійно підвищені рівні D-2-HG у сечі, плазмі та спинномозковій рідині. (Див. Kranendijk, M. et al., Science, 2010, 330, 336). На завершення, було показано, що пацієнти з хворобою Олл'є та синдром Маффуччі (два рідкісних розлади, які сприяють появі хрящових пухлин) є соматично мозаїчними для IDH1 та 2 мутацій та демонструють високі рівні D-2-HG. (Див. Amary et al., Nature Genetics, 2011 та Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

Таким чином, існує потреба у низькомолекулярних інгібіторах мутантних білків IDH, що мають неоморфну активність, для лікування захворювань та розладів, пов'язаних з цими білками.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

У першому аспекті, даний винахід забезпечує сполуку формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> визначені у даній заявці.

У другому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

У третьому аспекті, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі як інгібітору мутантного білку IDH, що має неоморфну





де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{NH}_2$  та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл,

за умови, що тільки або  $\text{R}^{3a}$  та  $\text{R}^{3b}$ , або  $\text{R}^{4a}$  та  $\text{R}^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи кільце;

5  $\text{R}^{5a}$  являє собою водень або дейтерій;

$\text{R}^{5b}$  являє собою водень, дейтерій, метил, етил,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  або  $\text{CHF}_2$ , та

$\text{R}^6$  являє собою необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкіл,

10 де зазначений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає гідроксил,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу та  $-\text{OR}^a$ ,

де зазначений арил, гетероарил, гетероциклічна група та  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає:

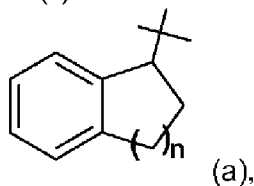
15 галоген; гідроксил; ціано групу; нітро групу;  $\text{C}_{1-4}$  алкокси групу;  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл;  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу;  $\text{C}_{1-6}$  алкіл;  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: гідроксил, ціано групу,  $\text{C}_{1-3}$

20 алкіл,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу та  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл; феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{3-6}$

циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членний гетероцикл, фенокси групу,  $-\text{COOR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$  та  $-\text{NR}^b\text{R}^b$ ; 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано

25 групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкіл,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу; 5-6-членну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{NH}_2$  та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл;  $-\text{CH}_2\text{R}^a$ ;  $-\text{OR}^a$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ;  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;  $-\text{COOR}^a$ ;  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;  $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ;  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ ; та  $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^b$ ; або

$\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^6$  зв'язані разом з утворенням необов'язково заміщеної  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкільної групи або необов'язково заміщеної групи формули (a):



30 де  $n$  приймає значення 1, 2 або 3 та

зазначений  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкіл та група формули (a) є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано

35 групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, бензилокси групу,  $-\text{COOR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$  та  $-\text{NR}^b\text{R}^b$ ;

кожен  $\text{R}^a$  незалежно являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкіл,

40 де зазначений феніл та гетероарил є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл,

де зазначена гетероциклічна група необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $\text{C}_{1-4}$  алкіл,  $\text{C}_{3-5}$  циклоалкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$  та  $-\text{NR}^b\text{R}^b$ ; та

45 де зазначений  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл; та

кожен  $\text{R}^b$  незалежно являє собою водень або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл.

50 "Алкіл" відноситься до одновалентного насиченого вуглеводневого ланцюгу, що має зазначене число атомів вуглецю. Наприклад,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл відноситься до алкільної групи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I). Алкільні групи можуть являти собою

55 групи з прямим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом. Типові алкільні групи з розгалуженим ланцюгом мають одне, два або три відгалуження. Приклади алкільних груп включають, але не

обмежуються цим, метил, етил, пропіл (н-пропіл та ізопропіл), бутил (н-бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил), пентил (н-пентил, ізопентил та неопентил) та гексил.

"Алкокси" відноситься до будь-якого алкільного фрагменту, приєднаного через кисневий місток (тобто -O-C<sub>1-3</sub> алкільна група, де C<sub>1-3</sub> алкіл приймає значення, визначені у даній заявці).

5 Приклади таких груп включають, але не обмежуються цим, метокси групу, етокси групу та пропокси групу.

"Арил" відноситься до вуглеводневої кільцевої системи, що містить ароматичне кільце. Арильні групи являють собою моноциклічні кільцеві системи або біциклічні кільцеві системи. Моноциклічне арильне кільце відноситься до фенілу. Біциклічні арильні кільця відносяться до нафтилу та до кілець, де феніл є конденсованим з C<sub>5-7</sub> циклоалкільним або C<sub>5-7</sub> циклоалкенільним кільцем, визначеним у даній заявці. Арильні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I).

10 "Циклоалкіл" відноситься до насиченої вуглеводневої кільцевої системи, що містить зазначену кількість атомів вуглецю. Циклоалкільні групи являють собою моноциклічні або біциклічні кільцеві системи. Наприклад, C<sub>5-10</sub> циклоалкіл відноситься до циклоалкільної групи, що містить від 5 до 10 атомів вуглецю. Циклоалкільні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I). Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та адамантаніл.

20 "Циклоалкеніл" відноситься до ненасиченої вуглеводневої кільцевої системи, що містить зазначену кількість атомів вуглецю та має вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у кільці. Наприклад, C<sub>5-7</sub> циклоалкеніл відноситься до циклоалкенільної групи, що містить від 5 до 7 атомів вуглецю. У деяких варіантах втілення, циклоалкенільні групи мають один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у кільці. У інших варіантах втілення, циклоалкенільні групи мають більше ніж один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у кільці. Циклоалкенільні кільця не є ароматичними. Циклоалкенільні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I).

"Галоген" відноситься до галогенових радикалів фтору, хлору, бромю та йоду.

30 "Галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, де щонайменше один атом водню, приєднаний до атому вуглецю у алкільній групі, заміщений галогеном. Число галогенових замісників включає, але не обмежується цим, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісників. Галогеналкіл включає, але не обмежується цим, монофторметил, дифторетил та трифторметил.

"Галогеналкокси" відноситься до галогеналкільного фрагменту, приєднаного через кисневий місток (тобто -O-C<sub>1-3</sub> галогеналкільна група, де C<sub>1-3</sub> галогеналкіл приймає значення, визначене у даній заявці). Приклад галогеналкокси групи являє собою трифторметокси групу.

35 "Гетероарил" відноситься до ароматичної кільцевої системи, що містить від 1 до 5 гетероатомів. Гетероарильні групи, що містять більше одного гетероатому, можуть містити різні гетероатоми. Гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I). Гетероарильні групи являють собою моноциклічні кільцеві системи або являють собою конденсовані біциклічні кільцеві системи. Моноциклічні гетероарильні кільця містять від 5 до 6 кільцевих атомів. Біциклічні гетероарильні кільця містять від 8 до 10 атомів. Біциклічні гетероарильні кільця включають такі кільцеві системи, де гетероарильне кільце є конденсованим з фенільним кільцем. Гетероарил включає, але не обмежується цим, піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл (включаючи 1,3,4-оксадіазоліл та 1,2,4-оксадіазоліл), тiazоліл, ізотiazоліл, тіадiazоліл, фураніл, фуранзаніл, тієніл, триазоліл, піридиніл (включаючи 2-, 3- та 4-піридиніл), піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, тетразиніл, тетразоліл, індоніл, ізоіндоліл, індолізініл, індазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, хіназолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, бензопіраніл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензофураніл, бензотiazоліл, бензотієніл, нафтиридиніл, 1H-піроло[2,3-b]піридиніл, тетразоло[1,5-a]піридиніл, імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадiazоліл та подібні.

"Гетероатом" відноситься до атому азоту, кисню або сірки.

55 "Гетероциклічна група" відноситься до 3-11-членного насиченого або ненасиченого моноциклічного або біциклічного кільця, що містить від 1 до 4 гетероатомів. Гетероциклічні кільцеві системи не є ароматичними. Гетероциклічні групи, що містять більше одного гетероатому, можуть містити різні гетероатоми. Гетероциклічні групи включають кільцеві системи, де атом сірки окислений з утворенням SO або SO<sub>2</sub>. Гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I). Гетероциклічні групи являють собою моноциклічні, спіро або конденсовані або біциклічні кільцеві системи з містковим зв'язком. Моноциклічні гетероциклічні кільця містять від 3 до 7

кільцевих атомів. Приклади моноциклічних гетероциклічних груп включають оксетаніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, піперазиніл, піперидиніл, 1,3-діоксоланіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піролініл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, оксатіоланіл, дитіоланіл, 1,3-діоксаніл, 1,3-дитіаніл, оксатіаніл, тіоморфолініл, тетрагідро-тіопіран-1,1-діоксид, 1,4-діазепаніл та подібні. Конденсовані гетероциклічні кільцеві системи містять від 8 до 11 кільцевих атомів та включають групи, у яких гетероциклічне кільце є конденсованим з фенільним кільцем, гетероарильним кільцем або іншим гетероциклічним кільцем. Приклади конденсованих гетероциклічних кілець включають 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, октагідро-піроло[1,2-а]піразиніл, октагідро-піrido[1,2-а]піразиніл, октагідро-піроло[3,4-с]піролініл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразиніл, 5,6,7,8-тетрагідро-імідазо[1,2-а]піразиніл та подібні. Приклади гетероциклічних груп з містковим зв'язком включають 3,8-діаза-біцикло[3,2,1]октаніл, 3,8-діаза-біцикло[4,2,0]октаніл та подібні. Приклади спіро-гетероциклічних груп включають 4,7-діаза-спіро[2,5]октаніл та подібні.

"4-7-членна гетероциклічна група" відноситься до гетероциклічної групи, визначеної вище, що містить від 4 до 7 кільцевих атомів та що містить від 1 до 4 гетероатомів.

"5-6-членна гетероциклічна група" відноситься до гетероциклічної групи, визначеної вище, що містить 5 або 6 кільцевих атомів та що містить від 1 до 4 гетероатомів.

"Необов'язково заміщений" вказує, що група, така як алкіл, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклічна група, феніл та бензил, може бути незаміщеною, або група може бути заміщена одним або декількома замісниками, як визначено у формулі (I).

"Оксо" відноситься до групи C=O.

"Фармацевтично прийнятна" означає сполуку, яка підходить для використання у фармацевтичних цілях. Солі та сольвати (наприклад, гідрати та гідрати солей) сполук відповідно до даного винаходу, які є підходящими для застосування у медицині, являють собою ті, у яких протиіон або зв'язаний розчинник є фармацевтично прийнятним. Однак солі та сольвати, що містять фармацевтично неприйнятні протиіони або зв'язані розчинники, входять у обсяг даного винаходу, наприклад, для використання як проміжні сполуки при одержанні інших сполук відповідно до даного винаходу та їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів.

"Заміщений" по відношенню до групи, такої як алкіл, феніл, бензил, гетероарил та гетероциклічна група, вказує на те, що один або декілька атомів водню, приєднаних до атому у цій групі, заміщений замісником, вибраним із групи визначених замісників. Слід розуміти, що термін "заміщений" включає умову, що впливає зі змісту, що таке заміщення знаходиться у відповідності з допустимою валентністю атому, що заміщається, та заміснику, та що заміщення приводить до утворення стабільної сполуки (тобто сполуки, яка не зазнає спонтанного перетворення, наприклад, шляхом гідролізу, перегрупування, циклізації або розщеплення, та яка досить стійка, щоб витримати виділення з реакційної суміші). Коли зазначено, що група може містити один або декілька замісників, один або декілька (по мірі необхідності) атомів у групі можуть бути заміщені. Крім того, один атом у групі може бути заміщений більше ніж одним замісником, за умови, що таке заміщення знаходиться у відповідності з припустимою валентністю атому. Підходящі замісники визначені для кожної заміщеної або необов'язково заміщеної групи.

Спеціалісту у даній галузі буде зрозуміло, що можуть бути отримані солі, включаючи фармацевтично прийнятні солі, сполук у відповідності з формулою (I). Ці солі можна отримати *in situ* у процесі кінцевого виділення та очищення сполуки, або шляхом окремої взаємодії очищеної сполуки у формі її вільної кислоти або у формі вільної основи з підходящою основою або кислотою, відповідно.

Фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними кислотами та органічними кислотами, наприклад, такі солі, як ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, насилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат та трифторацетат.

Неорганічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та подібні.

Органічні кислоти, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколевую кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту,

бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту та подібні. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними та органічними основами.

5 Неорганічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, солі амонію та метали з I-XII груп періодичної системи елементів. У деяких варіантах втілення, солі отримують з натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, срібла, цинку та міді; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

10 Органічні основи, з яких можуть бути отримані солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни природного походження, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли та подібні. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізін, меглумін, піперазин та трометамін.

15 Фармацевтично прийнятні солі відповідно до даного винаходу можуть бути синтезовані з основного або кислотного фрагменту за звичайними хімічними способами. Звичайно, такі солі можуть бути отримані взаємодією форми вільної кислоти цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат Na, Ca, Mg або K або подібні) або взаємодією форми вільної основи цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно здійснюються у воді або у органічному розчиннику або у суміші двох розчинників. Як правило, використання неводних середовищ, таких як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, є бажаним, де це практично можливо. 20 Переліки додаткових підходящих солей можна знайти, наприклад, у "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection та Use" by Stahl та Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 25 Germany, 2002).

Також можна одержати сольвати, включаючи фармацевтично прийнятні сольвати, сполук формули (I). "Сольват" відноситься до комплексу змінної стехіометрії, утвореного розчиною речовиною та розчинником. Такі розчинники для цілей даного винаходу не можуть впливати на біологічну активність розчиною речовини. Приклади підходящих розчинників включають, але 30 не обмежуються цим, воду, MeOH, EtOH та AcOH. Сольвати, у яких вода являє собою молекулу розчиннику, звичайно називають гідратами. Гідрати включають композиції, що містять стехіометричні кількості води, а також композиції, що містять різні кількості води.

Сполуки формули (I), включаючи їх солі та сольвати, можуть існувати у кристалічних формах, некристалічних формах або їх сумішах. Сполука або її сіль або сольват також можуть 35 проявляти поліморфізм, тобто здатність існування у різних кристалічних формах. Ці різні кристалічні форми звичайно відомі як "поліморфи". Поліморфні модифікації мають однаковий хімічний склад, але відрізняються упакованням, геометричним розташуванням та іншим описовим властивостям кристалічного твердого стану. Поліморфи, отже, можуть мати різні фізичні властивості, такі як форма, щільність, твердість, деформуємість, стабільність та 40 розчинність. Поліморфи звичайно мають різні точки плавлення, ІЧ спектри та порошокві рентгенівські дифрактограми, усі із цих характеристик можуть бути використані для ідентифікації. Фахівцеві у даній галузі буде зрозуміло, що різні поліморфи можуть бути отримані, наприклад, шляхом зміни або коректування умов, використовуваних у кристалізації/перекристалізації сполуки формули (I).

45 Винахід також включає різні ізомери сполук формули (I). "Ізомер" відноситься до сполук, які мають той же склад та молекулярну масу, але різняться за фізичними та/або хімічними властивостями. Структурна відмінність може бути у будові (геометричні ізомери) або у здатності обертати площину поляризованого світла (стереоізомери). Що стосується стереоізомерів, сполуки формули (I) можуть мати один або декілька асиметричних атомів вуглецю та можуть 50 існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей та у вигляді окремих енантіомерів або діастереомерів. Усі такі ізомерні форми включені у даний винахід, включаючи їх суміші. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може бути у E або Z конфігурації. Якщо сполука містить дизаміщений циклоалкіл, циклоалкільний замісник може мати цис- або транс-конфігурацію. Усі таутомерні форми також призначені для включення.

55 Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглець або подібні) сполуки формули (I) може бути присутнім у рацемічній або енантіомерно збагаченій, наприклад, (R)-, (S)- або (R,S)-конфігурації. У деяких варіантах втілення, кожен асиметричний атом має, щонайменше, 50 % енантіомерний надлишок, щонайменше, 60 % енантіомерний надлишок, щонайменше, 70 % енантіомерний надлишок, щонайменше, 80 % енантіомерний надлишок, щонайменше, 90 % енантіомерний надлишок, щонайменше, 95 % енантіомерний надлишок або, щонайменше, 99 % 60 енантіомерний надлишок, щонайменше, 95 % енантіомерний надлишок або, щонайменше, 99 %

енантімерний надлишок у (R)- або (S)-конфігурації. Замісники біля атомів з ненасиченими подвійними зв'язками можуть, якщо це можливо, бути у цис-(Z)- або транс-(E)-формі.

Отже, використовувана у даній заявці сполука формули (I) може бути у вигляді одного з можливих ізомерів, ротамерів, атропізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді, по суті чистих геометричних (цис або транс) ізомерів, діастереомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

Будь-які отримані суміші ізомерів можуть бути розділені, на підставі фізико-хімічних відмінностей компонентів, на чисті або практично чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереомери, рацемати, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації.

Будь-які отримані рацемати кінцевих продуктів або проміжних сполук можуть бути розділені на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, шляхом розділення діастереомерної солі, отриманої з оптично активною кислотою або основою та вивільнення оптично активної кислотної або основної сполуки. Зокрема, основна частина може бути, таким чином, використана для розділення сполук відповідно до даного винаходу на їхні оптичні антиподи, наприклад, шляхом фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О,О'-пара-толуолвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти також можуть бути розділені за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хірального адсорбенту.

Винахід включає немічені форми, а також ізотопно мічені форми сполук формули (I). Ізотопно мічені сполуки мають структури, зображені формулами, представленими у даній заявці, за винятком того, що один або декілька атомів заміщені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені у сполуки відповідно до даного винаходу, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , відповідно. Винахід включає різні ізотопно-мічені сполуки, як визначено у даній заявці, наприклад, ті, у яких присутні радіоактивні ізоотопи, такі як  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ , або ті, у яких присутні нерадіоактивні ізоотопи, такі як  $^2\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ . Такі ізотопно-мічені сполуки корисні у метаболічних дослідженнях (з  $^{14}\text{C}$ ), дослідженнях кінетики реакцій (з, наприклад,  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$ ), методах детекції або візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи аналізи розподілу лікарських засобів або субстрату у тканині, або при лікуванні пацієнтів з використанням променевої терапії. Зокрема,  $^{18}\text{F}$  або мічена сполука може бути особливо бажаною для PET або SPECT досліджень. Ізотопно-мічені сполуки формули (I), як правило, можуть бути отримані звичайними способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, або способами, аналогічними тим, які описані у прикладених Прикладах та Одержаннях, з використанням підходящого ізотопно-міченого реагенту замість раніше використовуваного неміченого реагенту.

Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, особливо дейтерієм (тобто  $^2\text{H}$  або D) може давати певні терапевтичні переваги, одержувані у результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіврозпаду *in vivo* або зниження необхідних доз або поліпшення терапевтичного індексу. Зрозуміло, що дейтерій у даному контексті розглядається як замісник сполуки формули (I). Концентрація такого більш важкого ізоотопу, конкретно дейтерію, може бути визначена за допомогою коефіцієнта ізоотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізоотопного збагачення", використовуваний у даній заявці, означає співвідношення між поширеністю ізоотопів у складі та природною поширеністю конкретного ізоотопу. Якщо замісник у сполуці відповідно до даного винаходу позначений як дейтерій, така сполука має коефіцієнт ізоотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, щонайменше, 3500 (52,5 % включення дейтерію у кожного позначеного атому дейтерію), щонайменше, 4000 (60 % включення дейтерію), щонайменше, 4500 (67,5 % включення дейтерію), щонайменше, 5000 (75 % включення дейтерію), щонайменше, 5500 (82,5 % включення дейтерію), щонайменше, 6000 (90 % включення дейтерію), щонайменше, 6333,3 (95 % включення дейтерію), щонайменше, 6466,7 (97 % включення дейтерію), щонайменше, 6600 (99 % включення дейтерію) або, щонайменше, 6633,3 (99,5 % включення дейтерію).

Репрезентативні варіанти втілення

Різні варіанти втілення даного винаходу описані у даній заявці. Слід мати на увазі, що характерні ознаки, визначені у кожному варіанті втілення, можуть бути об'єднані з іншими характерними ознаками з одержанням наступних варіантів втілення.

Один варіант втілення даного винаходу являє собою сполуку у відповідності з формулою (I), де:

кожен  $R^1$  та  $R^2$  незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, гідроксил,  $NH_2$ , арил, гетероарил або необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл,

де зазначений  $C_{1-4}$  алкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил та  $NH_2$ ;

$R^{3a}$  являє собою водень, дейтерій,  $C_{1-6}$  алкіл, феніл або бензил, та

$R^{3b}$  являє собою водень, дейтерій або  $C_{1-6}$  алкіл; або

$R^{3a}$  та  $R^{3b}$  зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце,

де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $NH_2$  та  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^{4a}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол,

де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $C_{1-3}$  алкокси групу,  $C_{1-3}$  галогеналкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, фенокси групу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$ , та

$R^{4b}$  являє собою водень, дейтерій або  $C_{1-3}$  алкіл; або

$R^{4a}$  та  $R^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце,

де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $NH_2$  та  $C_{1-3}$  алкіл,

за умови, що тільки або  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$ , або  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи кільце;

$R^{5a}$  являє собою водень або дейтерій;

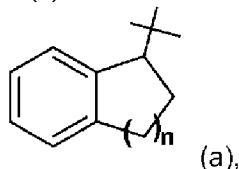
$R^{5b}$  являє собою водень, дейтерій, метил, етил,  $CD_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2F$  або  $CHF_2$ , та

$R^6$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений  $C_{5-10}$  циклоалкіл,

де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає гідроксил,  $C_{1-3}$  алкокси групу та  $-OR^a$ ;

де зазначений арил, гетероарил, гетероциклічна група та  $C_{5-10}$  циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген; гідроксил; ціано групу; нітро групу;  $C_{1-3}$  алкокси групу;  $C_{1-3}$  галогеналкіл;  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу;  $C_{1-6}$  алкіл;  $C_{3-6}$  циклоалкіл; феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $C_{1-3}$  алкокси групу,  $C_{1-3}$  галогеналкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, фенокси групу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$ ; 5-6-членний гетероарил; 5-6-членну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $NH_2$  та  $C_{1-3}$  алкіл;  $-CH_2R^a$ ;  $-OR^a$ ;  $-C(O)R^a$ ;  $-NR^aR^b$ ;  $-COOR^a$ ;  $-SO_2R^a$ ;  $NHC(O)R^a$ ; та  $-SO_2NR^bR^b$ ; або

$R^{5b}$  та  $R^6$  зв'язані разом з утворенням необов'язково заміщеної  $C_{3-7}$  циклоалкільної групи або необов'язково заміщеної групи формули (a):



де  $n$  приймає значення 1, 2 або 3, та

зазначений  $C_{3-7}$  циклоалкіл та група формули (a) є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $C_{1-3}$  алкокси групу,  $C_{1-3}$  галогеналкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, бензилокси групу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$ ;

кожен  $R^a$  незалежно являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщену 4-7-членну гетероциклічну групу,

де зазначений феніл та гетероарил є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу, C<sub>1-3</sub> алкокси групу, C<sub>1-3</sub> галогеналкіл, C<sub>1-3</sub> галогеналкокси групу та C<sub>1-3</sub> алкіл,

де зазначена 4-7-членна гетероциклічна група необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксо групу, C<sub>1-3</sub> алкокси групу, C<sub>1-3</sub> галогеналкіл, C<sub>1-3</sub> галогеналкокси групу та C<sub>1-3</sub> алкіл; та кожен R<sup>b</sup> незалежно являє собою водень або C<sub>1-6</sub> алкіл.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген або необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. Підходящим значенням для R<sup>1</sup> є водень, фтор, хлор або метил. У іншому варіанті втілення R<sup>1</sup> являє собою водень, фтор або хлор. Підходящим значенням для R<sup>1</sup> є водень.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>2</sup> являє собою водень, галоген або необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл. Підходящим значенням для R<sup>2</sup> є водень, фтор, хлор або метил. У іншому варіанті втілення R<sup>2</sup> являє собою водень або фтор. У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>2</sup> являє собою водень.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> обидва являють собою водень.

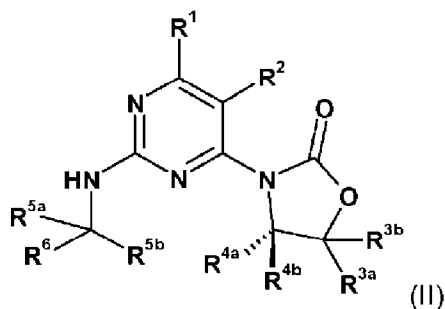
У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>3a</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub> алкіл або феніл. Підходящим значенням для R<sup>3a</sup> є водень, метил або феніл. Підходящим значенням для R<sup>3a</sup> є водень або метил. Підходящим значенням для R<sup>3a</sup> є водень.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>3b</sup> являє собою водень або метил. Підходящим значенням для R<sup>3b</sup> є водень.

У іншому варіанті втілення R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> обидва являють собою водень.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> зв'язані разом з утворенням оксетанілу або тетрагідро-2H-піранілу.

Інший варіант втілення даного винаходу являє собою сполуку у відповідності з формулою (II):



У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>4a</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол,

де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу, C<sub>1-3</sub> алкокси групу, C<sub>1-3</sub> галогеналкіл, C<sub>1-3</sub> галогеналкокси групу, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-6</sub> циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, фенокси групу, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup>, та -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>.

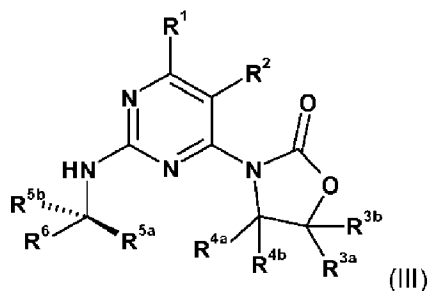
У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>4a</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол. Відповідно, R<sup>4a</sup> являє собою водень, C<sub>1-4</sub> алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений піридиніл або метилен-добензол. Більш конкретно, R<sup>4a</sup> являє собою водень, метил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, феніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, бензил або метилен-добензол. У іншому варіанті втілення R<sup>4a</sup> являє собою водень, метил, етил, ізопропіл, феніл, 4-фторфеніл, 4-метоксифеніл, біфеніл, бензил або піридиніл. Підходящим значенням для R<sup>4a</sup> є ізопропіл.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>4b</sup> являє собою водень або метил. Підходящим значенням для R<sup>4b</sup> є водень.

У іншому варіанті втілення R<sup>4a</sup> являє собою ізопропіл, та R<sup>4b</sup> являє собою метил. У іншому варіанті втілення R<sup>4a</sup> являє собою ізопропіл, та R<sup>4b</sup> являє собою водень.

У іншому варіанті втілення даного винаходу R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> зв'язані разом з утворенням циклопентилу.

Інший варіант втілення даного винаходу являє собою сполуку у відповідності з формулою (III):



У іншому варіанті втілення даного винаходу  $R^{5a}$  являє собою водень. У іншому варіанті втілення  $R^{5a}$  являє собою дейтерій.

У іншому варіанті втілення даного винаходу  $R^{5b}$  являє собою водень, метил, етил або  $CF_3$ . Підходящим значенням для  $R^{5b}$  є метил.

У іншому варіанті втілення даного винаходу  $R^6$  являє собою ізопропіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений піридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл або необов'язково заміщений  $C_{5-10}$  циклоалкіл. Відповідно,  $R^6$  являє собою ізопропіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений нафтил, піразоліл, піридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл або  $C_{5-10}$  циклоалкіл, де зазначений феніл та нафтил кожен є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: фтор, хлор, бром, гідрокси групу, ціано групу, метокси групу, трифторметил, метил, трет-бутил, феніл, піроліл, піперидиніл, 4-метилпіперазиніл, морфолініл, фенокси групу та  $-SO_2NH_2$ .

У іншому варіанті втілення даного винаходу  $R^6$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений  $C_{5-10}$  циклоалкіл.

У іншому варіанті втілення даного винаходу  $R^6$  являє собою метил,  $C_{5-10}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піримідиніл, необов'язково заміщений піридазиніл, необов'язково заміщений піразиніл, необов'язково заміщений триазоліл, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений тіазоліл, необов'язково заміщений 1,3,4-оксадіазоліл, необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазоліл, необов'язково заміщений ізоксазоліл, тіеніл, оксазоліл, хінолініл, необов'язково заміщений бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, тетразоло[1,5-а]піридиніл, імідазо[2,1- $b$ ][1,3,4]тіадіазоліл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений тетрагідротіопіран-1,1-діоксид, 1H-піроло[2,3- $b$ ]піридиніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3- $a$ ]піразиніл, 4,5,6,7-тетрагідробензотіазоліл або індолізініл, де зазначений феніл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазоліл, піразоліл, тіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, ізоксазоліл, бензімідазоліл, піперидиніл, піперазиніл та тетрагідро-тіопіран-1,1-діоксид кожен є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, як визначено у формулі (I). Підходящим значенням для  $R^6$  є феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками. Відповідно,  $R^6$  являє собою необов'язково заміщений 1,3,4-оксадіазоліл або необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазоліл. Підходящим значенням для  $R^6$  є піримідиніл, необов'язково заміщений одним замісником.

У іншому варіанті втілення  $R^6$  є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген; гідрокси групу; нітро групу;  $C_{1-4}$  алкокси групу;  $C_{1-3}$  галогеналкіл;  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу;  $C_{1-6}$  алкіл;  $C_{3-6}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає: ціано групу,  $C_{1-3}$  алкіл та  $C_{1-3}$  алкокси групу; феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: фтор, хлор, метил, ціано групу та метокси групу; та 5-6-членний гетероарил (наприклад, імідазоліл, піразоліл, триазоліл та піридиніл) необов'язково заміщений однією або двома метильними групами.

У іншому варіанті втілення  $R^6$  є заміщеним однією групою  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-NHC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)R^b$ ,  $-C(O)NHR^a$ ,  $-C(O)NHR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^bR^b$ ,  $-SO_2R^a$  або  $-SO_2R^b$ . Відповідно,  $R^6$  є заміщеним однією групою  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  або  $-OR^a$ .

У іншому варіанті втілення  $R^6$  являє собою феніл, заміщений однією групою фтору або хлору та однією групою  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  або  $-C(O)NHR^a$ , де група  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  або  $-C(O)NHR^a$  знаходиться у пара-положенні фенільного кільця. Відповідно,  $R^6$  являє собою феніл, заміщений однією групою фтору та однією групою  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  або  $-C(O)NHR^a$ , де група  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  або  $-C(O)NHR^a$  знаходиться у пара-положенні фенільного кільця. У іншому



варіанті втілення  $R^6$  являє собою феніл, заміщений однією групою  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  або  $-C(O)NHR^a$  у пара-положенні. У іншому варіанті втілення  $R^6$  являє собою феніл, заміщений групою  $-CH_2R^a$  у пара-положенні.

У іншому варіанті втілення  $R^a$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор, хлор та бром.

У іншому варіанті втілення  $R^a$  являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил. Відповідно,  $R^a$  являє собою необов'язково заміщений піридиніл або необов'язково заміщений піримідиніл. Підходящим значенням для  $R^a$  є піридиніл або піримідиніл, необов'язково заміщений одним трифторметилом.

У іншому варіанті втілення  $R^a$  являє собою  $C_{5-7}$  циклоалкіл, кожен з яких є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор, гідрокси групу, метил та  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу.

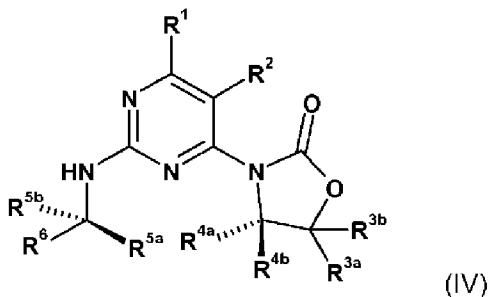
У іншому варіанті втілення  $R^a$  являє собою необов'язково заміщену гетероциклічну групу. Відповідно,  $R^a$  являє собою піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідро-тіопіран-1,1-діоксид, 1,4-діазепаніл, 4,7-діаза-спіро[2,5]октаніл, 3,8-діаза-біцикло[3,2,1]октаніл, 3,8-діаза-біцикло[4,2,0]октаніл, октагідро-піроло[1,2-а]піразиніл, октагідро-піrido[1,2-а]піразиніл, октагідро-піроло[3,4-с]піроліл та 5,6,7,8-тетрагідро-імідазо[1,2-а]піразиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: гідрокси групу, фтор, аміно групу, диметиламіно групу,  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $C_{1-3}$  алкіл та  $C_{3-5}$  циклоалкіл. Підходящим значенням для  $R^a$  є піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, кожен з яких є необов'язково заміщеним одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: гідрокси групу, фтор, аміно групу, диметиламіно групу,  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $C_{1-3}$  алкіл та  $C_{3-5}$  циклоалкіл.

У іншому варіанті втілення даного винаходу  $R^{5b}$  та  $R^6$  зв'язані разом з утворенням необов'язково заміщеної  $C_{3-7}$  циклоалкільної групи або необов'язково заміщеної групи формули (a).

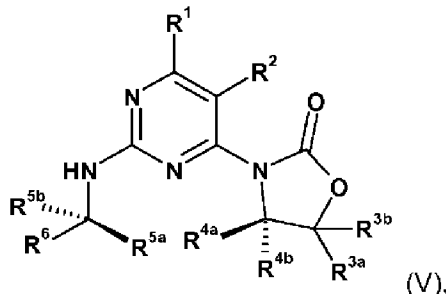
У іншому варіанті втілення даного винаходу кожен  $R^b$  незалежно являє собою водень або метил.

У іншому варіанті втілення  $R^1$  являє собою водень,  $R^2$  являє собою фтор та  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  кожен являють собою водень.

Інший варіант втілення даного винаходу являє собою сполуку у відповідності з формулою (IV)



Інший варіант втілення даного винаходу являє собою сполуку у відповідності з формулою (V):



де  $R^{4a}$  являє собою феніл, та  $R^{4b}$  являє собою водень.

Вибрані сполуки відповідно до даного винаходу включають:

(S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(2-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;

N-(4-(((S)-1-(4-(((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)феніл)циклогексанкарбоксамід);

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

- (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 2-фтор-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-4-((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)бензамід;
- 5 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 10 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-4-метил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;
- (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(6-фенілпіридин-3-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бензоілфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 15 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-фенілпіримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 3-(5-фтор-2-((1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;
- 20 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фторфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 25 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(мета-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 30 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-3-{2-[(3-пара-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)метил]-аміно}-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он;
- (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;
- 35 (S)-3-(2-(((S)-1-(2-фтор-4-ізопропілфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-ізобутоксид-3-метилфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 40 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід;
- 45 (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(3-фтор-4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід;
- N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід; та
- 50 (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.
- Вибрані сполуки відповідно до даного винаходу включають:
- (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;
- 55 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-фторфеноксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он);
- 60 он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

5 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

10 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

(S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(5-(3-(трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он; та

15 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

Вибрані сполуки відповідно до даного винаходу включають:

(S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он;

20 (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

25 (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

2-хлор-N-циклопентил-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксоксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

30 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-ілметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ацетилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

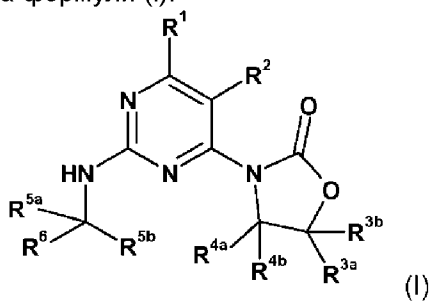
35 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он;

(S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он; та

2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксоксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід.

Пронумеровані варіанти втілення

40 Варіант втілення 1. Сполука формули (I):



де:

кожен R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, гідроксил, NH<sub>2</sub>, арил, гетероарил або необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub> алкіл,

45 де зазначений C<sub>1-4</sub> алкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил та NH<sub>2</sub>;

R<sup>3a</sup> являє собою водень, дейтерій, C<sub>1-6</sub> алкіл, феніл або бензил та

R<sup>3b</sup> являє собою водень, дейтерій або C<sub>1-6</sub> алкіл; або

50 R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце,

де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{NH}_2$  та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл;

5  $\text{R}^{4a}$  являє собою водень,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол,

де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, фенокси групу,  $\text{COOR}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$  та  $\text{NR}^b\text{R}^b$  та

$\text{R}^{4b}$  являє собою водень, дейтерій або  $\text{C}_{1-3}$  алкіл; або

$\text{R}^{4a}$  та  $\text{R}^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце,

15 де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{NH}_2$  та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл,

за умови, що тільки або  $\text{R}^{3a}$  та  $\text{R}^{3b}$ , або  $\text{R}^{4a}$  та  $\text{R}^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи кільце;

$\text{R}^{5a}$  являє собою водень або дейтерій;

$\text{R}^{5b}$  являє собою водень, дейтерій, метил, етил,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  або  $\text{CHF}_2$  та

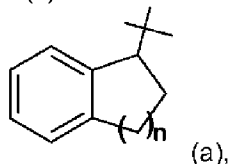
20  $\text{R}^6$  являє собою необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений  $\text{C}_{5-10}$  циклоалкіл,

де зазначений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає гідроксил,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу та  $-\text{OR}^a$ ;

25 де зазначений арил, гетероарил, гетероциклічна група та  $\text{C}_{5-10}$  циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген; гідроксил; ціано групу; нітро групу;  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу;  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл;  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу;  $\text{C}_{1-6}$  алкіл;  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл; феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано

30 групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, фенокси групу,  $\text{COOR}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$  та  $\text{NR}^b\text{R}^b$ ; 5-6-членний гетероарил; 5-6-членну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{NH}_2$  та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл;  $-\text{CH}_2\text{R}^a$ ;  $-\text{OR}^a$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ;  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;  $-\text{COOR}^a$ ;  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ ; та  $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^b$ ; або

35  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^6$  зв'язані разом з утворенням необов'язково заміщеної  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкільної групи або необов'язково заміщеної групи формули (a):



де  $n$  приймає значення 1, 2 або 3 та

40 зазначений  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкіл та група формули (a) є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, бензилокси групу,  $\text{COOR}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$  та  $\text{NR}^b\text{R}^b$ ;

45 кожен  $\text{R}^a$  незалежно являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщену 4-7-членну гетероциклічну групу,

де зазначений феніл та гетероарил є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл,

50 де зазначена 4-7-членна гетероциклічна група необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксо групу,  $\text{C}_{1-3}$  алкокси групу,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкіл,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкокси групу та  $\text{C}_{1-3}$  алкіл; та

кожен  $\text{R}^b$  незалежно являє собою водень або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл; або її фармацевтично прийнятну сіль.

55 Варіант втілення 2. Сполука у відповідності з варіантом втілення 1, де  $\text{R}^2$  являє собою водень; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 3. Сполука у відповідності з варіантом втілення 2, де  $R^1$  являє собою водень, галоген або необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 4. Сполука у відповідності з варіантом втілення 3, де  $R^1$  являє собою водень, фтор, хлор або метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 Варіант втілення 5. Сполука у відповідності з варіантом втілення 4, де  $R^{3a}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$  алкіл, феніл або бензил, та  $R^{3b}$  являє собою водень або  $C_{1-6}$  алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 6. Сполука у відповідності з варіантом втілення 5, де  $R^{3b}$  являє собою водень або метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 Варіант втілення 7. Сполука у відповідності з варіантом втілення 6, де  $R^{3a}$  являє собою водень, метил або феніл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 8. Сполука у відповідності з варіантом втілення 7, де  $R^{4a}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол,

15 де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціано групу, нітро групу,  $C_{1-3}$  алкокси групу,  $C_{1-3}$  галогеналкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси групу,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-6}$  циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, фенокси групу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$  та

20  $R^{4b}$  являє собою водень або  $C_{1-3}$  алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 9. Сполука у відповідності з варіантом втілення 8, де  $R^{4b}$  являє собою водень або метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 10. Сполука у відповідності з варіантом втілення 9, де  $R^{4a}$  являє собою водень,  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 11. Сполука у відповідності з варіантом втілення 10, де  $R^{4a}$  являє собою водень, метил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, феніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, бензил або метилен-добензол; або її фармацевтично прийнятна сіль.

30 Варіант втілення 12. Сполука у відповідності з варіантом втілення 11, де  $R^{5a}$  являє собою H; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Варіант втілення 13. Сполука у відповідності з варіантом втілення 12, де  $R^{5b}$  являє собою водень, метил, етил або  $CF_3$ .

Варіант втілення 14. Сполука у відповідності з варіантом втілення 13, де  $R^6$  являє собою ізопропіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений піридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл або необов'язково заміщений  $C_{5-10}$  циклоалкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

40 Варіант втілення 15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку у відповідності з варіантом втілення 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, та її фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

Варіант втілення 16. Спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки у відповідності з варіантом втілення 1 або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який цього потребує.

45 Варіант втілення 17. Спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки у відповідності з варіантом втілення 1 або її фармацевтично прийнятної солі та іншого терапевтичного засобу суб'єкту, який цього потребує.

Загальні процедури синтезу

50 Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за різними способами, включаючи стандартну хімію. Підходящі способи синтезу представлені на схемах, приведених нижче.

Сполуки формули (I) можна отримати за способами, відомими у галузі органічного синтезу, як описано частиною у наступних схемах синтезу. У схемах, описаних нижче, добре зрозуміло, що захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп використовують у випадку необхідності у відповідності з загальними принципами або хімією. Маніпуляції із захисними групами здійснюють у відповідності зі стандартними методами органічного синтезу (T. W. Greene та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Ці групи видаляють на підходящій стадії синтезу сполуки з використанням способів, які

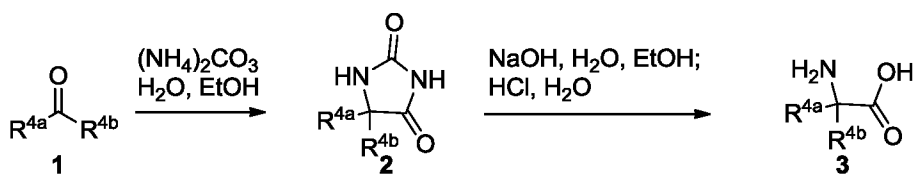
очевидні спеціалістам у даній галузі техніки. Вибір способів, а також умови реакцій та порядок їх здійснення, повинні бути сумісні з одержанням сполук формули (I).

5 Спеціалісту у даній галузі техніки буде зрозуміло, чи існує стереоцентр у сполуках формули (I). Відповідно, даний винахід включає обидва можливих стереоізомери та включає не тільки рацемічні сполуки, але й окремі енантіомери та/або, рівним чином, діастереомери. Коли сполука бажана у вигляді окремого енантіомеру або діастереомеру, вона може бути отримана шляхом стереоспецифічного синтезу або шляхом розділення кінцевого продукту або будь-якої підходящої проміжної сполуки. Розділення кінцевого продукту, проміжної сполуки або вихідної речовини може бути здійснене будь-яким підходящим способом, відомим у даній галузі техніки.

10 Дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen та L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

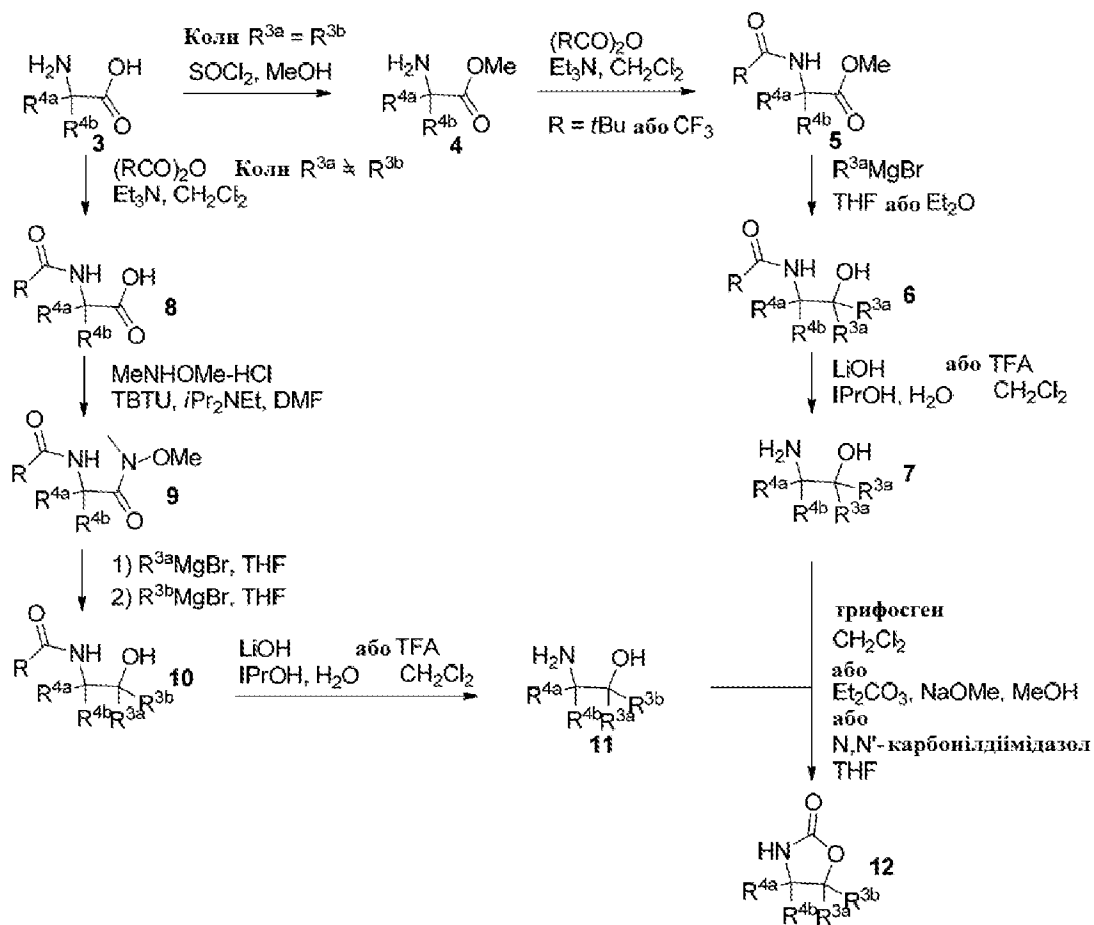
Сполуки, описані у даній заявці, можуть бути отримані з комерційно доступних вихідних речовин або синтезовані з використанням відомих органічних, неорганічних та/або ферментативних процесів.

15 Схема 1



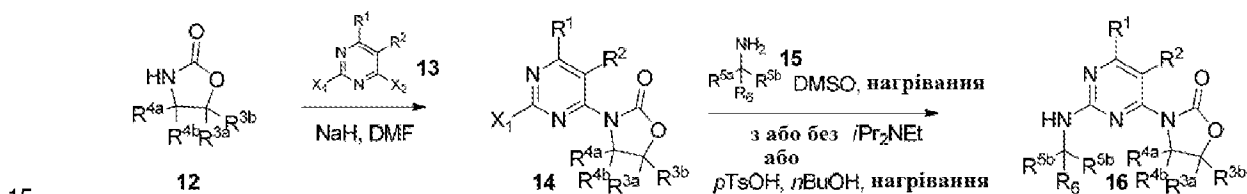
20 Некомерційні амінокислоти можуть бути отримані у відповідності з процедурами Схеми 1. Перетворення кетону 1 до відповідного імідазолідин-2,4-діону 2 з наступним гідролізом забезпечує амінокислоту 3.

Схема 2



Коли аміноспирт, попередник оксазолідинону, не є комерційно доступним, він може бути отриманий з амінокислоти 3, слідуючи процедурам Схеми 2. Коли  $R^{3a}=R^{3b}$ , захищений амінофір 5 обробляють відповідним реактивом Грін'яра з одержанням захищеного аміноспирту 6, який проходить через стадію лужної або кислотної реакції видалення захисту. Коли  $R^{3a}\neq R^{3b}$ , захищену амінокислоту 8 перетворювали у амід Вайнреба 9, який послідовно обробляли різними реагентами Грін'яра з одержанням захищеного аміноспирту 10. Або лужна або кислотна реакція видалення захисту сполуки 10 дає сполуку 11. Введення групи CO у сполуку 7 або сполуку 11 з одержанням оксазолідинону 12 досягається з використанням деяких реагентів, включаючи (але не обмежуючись цим) трифосген,  $\text{Et}_2\text{CO}_3$  або N,N'-карбонілдімідазол, як показано на Схемі 2.

Схеми 3

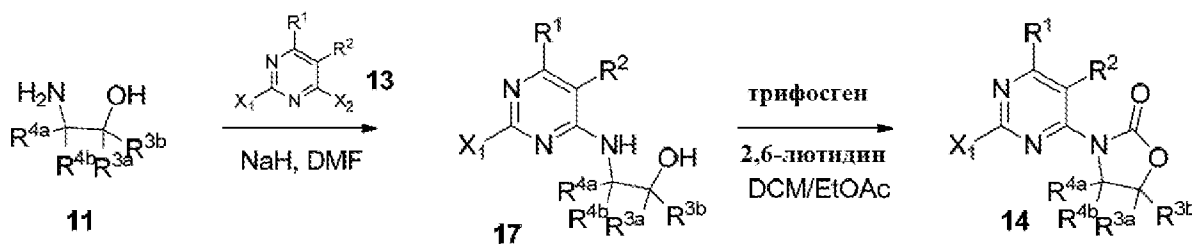


15

Оксазолідинон 12 піддають реакції сполучення з дигалоген-піримідином 13 у присутності NaN та отриману сполуку 14 обробляють первинним аміном 15 у різних умовах реакції, як показано на Схемі 3, з одержанням сполуки 16.

20

Схеми 4



Альтернативно, проміжна сполука 14 може бути отримана сполученням аміноспирту 11 та дигалоген-піримідину 13 у присутності основи, такої як діізопропілетиламін, приводячи до проміжної сполуки 17, яка може бути оброблена трифосгеном у присутності основи, такої як 2,6-лутидин, приводячи до проміжної сполуки 14.

Способи застосування

Сполуки відповідно до даного винаходу є інгібіторами мутантного білку IDH, що має неоморфну активність, та тому корисні для лікування захворювань або розладів, пов'язаних з такими білками, включаючи, але не обмежуючись, клітинно-проліферативні розлади, такі як рак.

Приклади мутантного білку IDH, що має неоморфну активність, являють собою мутантний IDH1 та мутантний IDH2. Неоморфна активність, пов'язана з мутантним IDH1 та мутантним IDH2, являє собою здатність продукувати 2-гідроксиглутарат (2-HG неоморфна активність), конкретно R-2-HG (R-2-HG неоморфна активність). Мутації у IDH1, пов'язані з 2-HG неоморфною активністю, конкретно R-2-HG неоморфною активністю, включають мутації у залишках 97, 100 та 132, наприклад, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L та R132V. Мутації у IDH2, пов'язані з 2-HG неоморфною активністю, конкретно R-2-HG неоморфною активністю, включають мутації у залишках 140 та 172, наприклад, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G та R172W.

Клітинно-проліферативні розлади, зв'язані з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, включають, але не обмежуються цим, рак. Приклади таких ракових захворювань включають гострий лімфобластний лейкоз дорослих; гострий лімфобластний лейкоз, дитячий; гостру гранулоцитарну лейкемію дорослих; рак кори надниркових; рак кори надниркових дитячий; СНІД-асоційовану лімфому; СНІД-асоційовані злоякісні пухлини; анальний рак; астроцитому, дитячу мозочкову; астроцитому, дитячу церебральну; рак жовчовивідних шляхів, позапечінковий; рак сечового міхура; рак сечового міхура, дитячий; рак кістки, остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому; гліому стовбуру головного мозку, дитячу; пухлину головного мозку, дорослих; пухлину головного мозку, гліому стовбуру головного мозку, дитячу; пухлину головного мозку, мозочкову астроцитому, дитячу; пухлину головного мозку, церебральну астроцитому/злоякісну гліому, дитячу; пухлину головного мозку, епендимому, дитячу; пухлину головного мозку, медулобластому, дитячу; пухлину головного мозку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, дитячі; пухлину головного мозку, гліому зорового шляху та гіпоталамусу, дитячу; пухлину головного мозку, дитячу (інші); рак молочної залози; рак молочної залози та вагітність; рак молочної залози, дитячий; рак молочної залози, чоловічий; бронхіальні аденоми/карциноїди, дитячі; карциноїдні пухлини, дитячі; карциноїдні пухлини, шлунково-кишкові; аденокортикальну карциному; карциному острівкових клітин; карциному невідомого походження; лімфому центральної нервової системи, первинну; мозочкову астроцитому, дитячу; церебральну астроцитому/злоякісну гліому, дитячу; рак шийки матки; ракові захворювання дитячі; хронічний лімфобластний лейкоз; хронічний мієлобластний лейкоз; хронічні мієлопроліферативні розлади; світлоклітинну саркому сухожил'я піхви; рак товстої кишки; колоректальний рак, дитячий; шкірну Т-клітинну лімфому; рак ендометрію; епендимому, дитячу; епітеліальний рак яєчників; рак стравоходу; рак стравоходу, дитячий; сімейство пухлин Юінга; екстракраніальну ембріонально-клітинну пухлину, дитячу; позагонадну ембріонально-клітинну пухлину; позапечінковий рак жовчовивідних шляхів; рак очей, внутрішньоочну меланому; рак очей, ретинобластому; рак жовчного міхура; гастральний рак (рак шлунку); гастральний рак (рак шлунку), дитячий; шлунково-кишкові карциноїдні пухлини; ембріонально-клітинну пухлину, екстракраніальну, дитячу; ембріонально-клітинну пухлину, позагонадну; ембріонально-клітинну пухлину яєчників; гестаційні трофобластичні пухлини; гліому стовбуру головного мозку, дитячу; гліому зорового шляху та гіпоталамусу, дитячу; волосяноклітинний лейкоз; рак голови та шиї; гепатоцелюлярний рак (печінки), дорослих (первинний); гепатоцелюлярний рак (печінки), дитячий (первинний); лімфому Ходжкіна, дорослих; лімфому Ходжкіна, дитячу; лімфому Ходжкіна під час вагітності; гіпофарингеальний



рак; гліому гіпоталамусу та зорового шляху, дитячу; внутрішньоочну меланому; карциному острівкових клітин (ендокринна підшлункочкова залоза); саркому Капоши; рак нирки; рак гортані; рак гортані, дитячий; гострий лімфобластний лейкоз, дорослих; гострий лімфобластний лейкоз, дитячий; гострий мієлогенний лейкоз, дорослих; гострий мієлогенний лейкоз, дитячий; 5 хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлобластний лейкоз; волосяноклітинний лейкоз; рак порожнини рота та губ; рак печінки, дорослих (первинний); рак печінки, дитячий (первинний); рак легенів, недрібноклітинний; рак легенів, дрібноклітинний; гострий лімфобластний лейкоз, дорослих; гострий лімфобластний лейкоз, дитячий; лімфоцитарний хронічний лейкоз; СНІД-асоційований лейкоз; лімфому центральної нервової системи 10 (первинна); шкірну Т-клітинну лімфому; лімфому Ходжкіна, дорослих; лімфому Ходжкіна, дитячу; лімфому Ходжкіна під час вагітності; не-Ходжкінську лімфому, дорослих; не-Ходжкінську лімфому, дитячу; не-Ходжкінську лімфому під час вагітності; первинну лімфому центральної нервової системи; макроглобулінемію Вальденстрема; чоловічий рак молочної залози; злоякісні мезотеліоми, дорослих; злоякісні мезотеліоми, дитячі; злоякісні тимоми; медулобластома, 15 дитячу; меланому; внутрішньоочну меланому; карциному з клітин Меркеля; злоякісну мезотеліому; метастатичний плоскоклітинний рак шиї, безсимптомний на ранній стадії; синдром множинних ендокринних неоплазій, дитячий; множинну мієлому/плазматично-клітинну пухлину; фунгоїдний мікоз; мієлодиспластичні синдроми; хронічний мієлогенний лейкоз; гострий мієлогенний лейкоз, дитячий; множинну мієлому; хронічні мієлопроліферативні розлади; рак 20 носової порожнини та навколоносових пазух; рак носоглотки; рак носоглотки, дитячий; нейробластоми; не-Ходжкінську лімфому, дорослих; не-Ходжкінську лімфому, дитячу; не-Ходжкінську лімфому під час вагітності; недрібноклітинний рак легенів; рак ротової порожнини, дитячий; рак ротової порожнини та рак губи; рак ротоглотки; остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки; рак яєчників, дитячий; епітеліальний рак яєчників; ембріонально-клітинну пухлину яєчників; пограничну пухлину яєчнику; рак підшлункової залози; рак підшлункової 25 залози, дитячий; рак підшлункової залози, острівкових клітин; рак придаткових пазух носа та носової порожнини; рак паращитовидної залози; рак статевого члену; феохромоцитому; пінеальні та супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, дитячі; пухлини гіпофізу; плазматично-клітинну пухлину /множинну мієлому; плевролегеневу бластоми; вагітність та рак молочної залози; вагітність та лімфому Ходжкіна; вагітність та не-Ходжкінську 30 лімфому; первинну лімфому центральної нервової системи; первинний рак печінки, дорослих; первинний рак печінки, дитячий; рак передміхурової залози; рак прямої кишки; печінково-клітинний рак (рак нирок); печінково-клітинний рак, дитячий; перехідно-клітинний рак печінкової миски та сечоводу; ретинобластоми; рабдоміосаркому, дитячу; рак слинних залоз; рак слинних залоз, дитячий; саркому, сімейство пухлин Юінга; саркому Капоши; саркому (остеосаркому)/злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки; саркому, рабдоміосаркому, дитячу; саркому м'яких тканин, дорослих; саркому м'яких тканин, дитячу; синдром Сезарі; рак шкіри; рак шкіри, дитячий; рак шкіри (меланома); рак шкіри з клітин Меркеля; дрібноклітинний рак легенів; 40 рак тонкої кишки; саркому м'яких тканин, дорослих; саркому м'яких тканин, дитячу; метастатичний плоскоклітинний рак шиї, безсимптомний на ранній стадії; рак шлунку (гастральний рак); рак шлунку (гастральний рак), дитячий; супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, дитячі; шкірну Т-клітинну лімфому; рак чоловічих статевих залоз; тимому, дитячу; злоякісну тимому; рак щитовидної залози; рак щитовидної залози, дитячий; перехідно-клітинний рак печінкової миски та сечоводу; гестаційні трофобластичні пухлини; рак 45 невідомої первинної локалізації, дитячий; незвичайні ракові захворювання у дітей; перехідно-клітинний рак сечоводу та печінкової миски; рак уретри; саркому матки; вагінальний рак; гліому зорового шляху та гіпоталамусу, дитячу; рак вульви; макроглобулінемію Вальденстрема; та пухлину Вільмса.

У іншому варіанті втілення ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має 50 неоморфну активність, являє собою рак мозку, такий як астроцитарна пухлина (наприклад, пілоцитарна астроцитом, субependимальна гігантоклітинна астроцитом, дифузна астроцитом, плеоморфна ксантоастроцитом, анапластична астроцитом, астроцитом, гігантоклітинна гліобластома, гліобластома, вторинна гліобластома, первинна гліобластома дорослих та первинна педіатрична гліобластома); олігодендрогліальна пухлина (наприклад, олігодендрогліома та анапластична олігодендрогліома); олігоастроцитарна пухлина (наприклад, олігоастроцитом та анапластична олігоастроцитом); епендимома (наприклад, міксопапілярна епендимома та анапластична епендимома); медулобластома; примітивна нейроектодермальна пухлина, шванома, менінгіома, атипична менінгіома, анапластична менінгіома; та аденома гіпофізу. У іншому варіанті втілення, рак мозку являє собою гліому, мультиформну 55

гліобластому, парагангліому або супратенторіальні примордіальні нейроектодермальні пухлини (sPNET).

У іншому варіанті втілення ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, являє собою лейкоз, такий як гострий гранулоцитарний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), хронічний мієлобластний лейкоз (CMML), мієлопроліферативні новоутворення (MPN), MDS.MPN, включаючи хронічний мієломоноцитарний лейкоз, пост-MDS AML, пост-MPN AML, пост-MDS/MPN AML, del(5q)-асоційований високий ризик MDS або AML, бласт-фазний хронічний мієлобластний лейкоз, ангіоімунобластомну лімфому та гострий лімфобластний лейкоз.

У іншому варіанті втілення ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, являє собою рак шкіри, включаючи меланому.

У іншому варіанті втілення ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, являє собою рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки або рак легенів.

У іншому варіанті втілення ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, являє собою саркому, включаючи центральну хондросаркому, центральну та періостальну хондрому та фібросаркому.

У іншому варіанті втілення ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, являє собою холангіокарциному.

Інше захворювання або розлад, пов'язаний з мутантним білком IDH, що має R-2-HG неоморфну активність, являє собою D-2-гідроксиглутарикацидурию.

Інше захворювання або розлад, пов'язаний з мутантним білком IDH, що має R-2-HG неоморфну активність, являє собою хворобу Диллера та синдром Маффуچی.

Використовуваний у даній заявці термін "неоморфна активність" відноситься до набуття нової активності білку, якої не має білок дикого типу або не проявляє її у значному ступені. Наприклад, неоморфна активність, пов'язана з мутантною формою IDH1 та IDH2, являє собою здатність відновлення альфа-кетоглутарату до 2-гідроксиглутарату (тобто 2-HG, конкретно R-2-HG). Форма дикого типу IDH1 та IDH2 не має здатність відновлення альфа-кетоглутарату до 2-гідроксиглутарату (тобто 2-HG, конкретно R-2-HG), або, якщо вона все-таки має таку здатність, вона не продукує значні (тобто небезпечні або хвороботворні) кількості 2-HG.

Використовуваний у даній заявці термін "суб'єкт" відноситься до тварини. Звичайна тварина є ссавцем. Суб'єкт також відноситься, наприклад, до приматів (наприклад, людей, чоловіків або жінок), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб, птахів та подібних. У деяких варіантах втілення, суб'єкт являє собою примата. Ще у інших варіантах втілення, суб'єктом є людина.

Використовуваний у даній заявці, термін "терапевтично ефективна кількість" по відношенню до сполуки відповідно до даного винаходу означає кількість сполуки, достатню для лікування захворювання або стану суб'єкта, але досить низьку для того, щоб уникнути серйозних побічних ефектів (при розумному співвідношенні користь/ризик), відповідно зваженій медичній точці зору. Терапевтично ефективна кількість сполуки буде мінятися залежно від конкретної обраної сполуки (наприклад, з урахуванням активності, ефективності та періоду напівжиття сполуки); вибраного шляху введення; стану, що підлягає лікуванню; важкості стану, що підлягає лікуванню; віку, розміру, маси тіла та фізичного стану суб'єкта, що підлягає лікуванню; історії хвороби суб'єкта, що підлягає лікуванню; тривалості лікування; характеру супутньої терапії; бажаного терапевтичного ефекту; та подібних факторів, та може бути визначене звичайним спеціалістом у даній галузі.

Використовуваний у даній заявці, термін "лікувати", "лікуючий" або "лікування" будь-якого захворювання або розладу відноситься, у одному варіанті втілення, до поліпшення захворювання або розладу (тобто уповільнення або пригнічення або зниження розвитку захворювання або, щонайменше, одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті втілення "лікувати", "лікуючий" або "лікування" відноситься до полегшення або поліпшення, щонайменше, одного фізичного параметру, включаючи ті, які можуть бути непомітні пацієнту. У іншому варіанті втілення, "лікувати", "лікуючий" або "лікування" відноситься до регулювання захворювання або розладу, або фізично, (наприклад, стабілізація явних симптомів), фізіологічно, (наприклад, стабілізація фізичного параметру) або обома способами. У іншому варіанті втілення, "лікувати", "лікуючий" або "лікування" відноситься до запобігання або затримки виникнення або розвитку або прогресування захворювання або розладу.

Використовуваний у даній заявці, суб'єкт є "таким, що потребує" лікування, якщо такий суб'єкт одержить від такого лікування перевагу з погляду біологічної, медичної або якості життя.

Сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити будь-яким підходящим способом, включаючи пероральне та парентеральне введення. Парентеральне введення звичайно здійснюють шляхом ін'єкції або інфузії, та включає внутрішньовенні, внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції або інфузії.

5       Сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити разово або у відповідності зі схемою введення, де визначену кількість доз вводять через різні інтервали часу протягом заданого періоду часу. Наприклад, дози можна вводити один, два, три або чотири рази на день. Дози можна вводити, поки не буде досягнутий бажаний терапевтичний ефект, або невизначено довго для підтримки бажаного терапевтичного ефекту. Підходящі схеми введення для сполуки  
10       відповідно до даного винаходу залежать від фармакокінетичних властивостей цієї сполуки, наприклад, абсорбції, розподілу та періоду напіввиведення, які можуть бути визначені спеціалістом у даній галузі. Крім того, підходящі схеми введення, включаючи тривалість таких схем введення, для сполуки відповідно до даного винаходу залежить від захворювання або стану, що підлягає лікуванню, важкості захворювання або стану, віку та фізичного стану  
15       суб'єкта, що підлягає лікуванню, історії хвороби суб'єкта, що підлягає лікуванню, характеру супутньої терапії, бажаного терапевтичного ефекту та подібних факторів у межах знань та досвіду спеціаліста у даній галузі. Крім того, такому спеціалісту у даній галузі також буде зрозуміло, що може знадобитися коректування підходящих схем введення з урахуванням конкретної реакції суб'єкта на використовувану схему введення або із часом, якщо конкретний  
20       суб'єкт буде потребувати змін. Типові добові дози можуть варіюватися залежно від конкретного обраного шляху введення. Типові добові дози для перорального введення для людини з масою тіла приблизно 70 кг знаходяться у діапазоні від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг сполуки формули (I).

Один варіант втілення даного винаходу забезпечує спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, що має неоморфну активність, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) суб'єкту, який потребує лікування такою сполукою. У одному варіанті втілення, захворювання або розлад, пов'язаний з мутантною формою IDH, що має неоморфну активність, являє собою клітино-проліферативний розлад. У іншому варіанті втілення, клітино-проліферативний розлад являє собою ракове захворювання. У іншому варіанті втілення, ракове захворювання являє собою ракове захворювання, пов'язане з мутантною IDH1, що має 2-HG неоморфну активність, або мутантною IDH2, що має 2-HG неоморфну активність. У іншому варіанті втілення неоморфна активність являє собою R-2-HG неоморфну активність. У іншому варіанті втілення ракове захворювання пов'язане з мутантною IDH1, що має 2-HG або R-2-HG неоморфну активність, що має мутацію на залишках 97, 100 або 132, таку як G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L та R132V. У іншому варіанті втілення ракове захворювання пов'язане з мутантною IDH2, що має 2-HG або R-2-HG неоморфну активність, що має мутацію на залишках 140 або 172, наприклад, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G та R172W. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою рак мозку, лейкоз, рак шкіри, рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки, рак легенів або саркому. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою гліому, мультиформну гліобластому, парагангліому, супратенторіальні примордіальні нейроектодермальні пухлини, гострий гранулоцитарний лейкоз, мієлодиспластичний синдром, хронічний мієлобластний лейкоз, меланому, пухлини передміхурової залози, щитовидної залози, товстої кишки, легенів, центральну хондросаркому, центральну та періостальну хондрому, фібросаркому та холангіокарциному.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, що має R-2-HG неоморфну активність, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки у відповідності з формулою (I) суб'єкту, який цього потребує, де захворювання або розлад являє собою D-2-гідроксиглутарикацидурию, хворобу Олл'є або синдром Маффуччі.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує застосування сполуки формули (I) у терапії. У наступному варіанті втілення терапія направлена на захворювання або розлад, пов'язаний з мутантною формою IDH, що має неоморфну активність. У іншому варіанті втілення терапія направлена на клітино-проліферативний розлад, пов'язаний з мутантною формою IDH, що має неоморфну активність. У іншому варіанті втілення терапія направлена на ракове захворювання. У іншому варіанті втілення терапія направлена на ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, таким як мутантна IDH1, що має 2-HG неоморфну активність, або мутантна IDH2, що має 2-HG неоморфну активність. У іншому варіанті втілення неоморфна активність являє собою R-2-HG неоморфну активність. У іншому варіанті втілення ракове захворювання пов'язане з мутантною IDH1, що має 2-HG або

R-2-HG неоморфну активність, що має мутацію на залишках 97, 100 або 132, таку як G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L та R132V. У іншому варіанті втілення ракове захворювання пов'язане з мутантною IDH2, що має 2-HG або R-2-HG неоморфну активність, що має мутацію на залишку R140 або 172, наприклад, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G та R172W. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою рак мозку, лейкемію, рак шкіри, рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки, рак легенів або саркому. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою гліому, мультиформну гліобластому, парагангліому, супратенторіальні примордіальні нейроектодермальні пухлини, гострий гранулоцитарний лейкоз, мієлодиспластичний синдром, хронічний мієлобластний лейкоз, меланому, пухлини передміхурової залози, щитовидної залози, товстої кишки, легень, центральну хондросаркому, центральну та періостальну хондрому, фібросаркому та холангіокарциному.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує застосування сполуки формули (I) у терапії, де терапія являє собою D-2-гідроксиглутарикацидурию, хворобу Олл'є або синдром Маффуچی.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує застосування сполуки у відповідності з формулою (I) для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, що має неоморфну активність. У одному варіанті втілення захворювання або розладу, пов'язаний з мутантною формою IDH, що має неоморфну активність, являє собою клітиннопроліферативний розлад. У іншому варіанті втілення, клітиннопроліферативний розлад являє собою ракове захворювання. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою ракове захворювання, пов'язане з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, таким як мутантна IDH1, що має 2-HG неоморфну активність, або мутантна IDH2, що має 2-HG неоморфну активність. У іншому варіанті втілення неоморфна активність являє собою R-2-HG неоморфну активність. У іншому варіанті втілення ракове захворювання пов'язане з мутантною IDH1, що має 2-HG або R-2-HG неоморфну активність, що має мутацію на залишках 97, 100 або 132, таку як G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L та R132V. У іншому варіанті втілення ракове захворювання пов'язане з мутантною IDH2, що має 2-HG або R-2-HG неоморфну активність, що має мутацію на залишках 140 або 172, наприклад, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G та R172W. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою рак мозку, лейкемію, рак шкіри, рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки, рак легенів або саркому. У іншому варіанті втілення ракове захворювання являє собою гліому, мультиформну гліобластому, парагангліому, супратенторіальні примордіальні нейроектодермальні пухлини, гострий гранулоцитарний лейкоз, мієлодиспластичний синдром, хронічний мієлобластний лейкоз, меланому, пухлини передміхурової залози, щитовидної залози, товстої кишки, легенів, центральну хондросаркому, центральну та періостальну хондрому, фібросаркому та холангіокарциному.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує застосування сполуки у відповідності з формулою (I) для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, що має R-2-HG неоморфну активність, де захворювання або розлад являє собою D-2-гідрокси-глутарикацидурию, хворобу Олл'є або синдром Маффуچی.

#### Композиції

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані та упаковані у компактну форму, у якій терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу можна вилучити та потім дати суб'єктові, таку як форма з порошками або сиропами. Альтернативно, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані та упаковані у одиничній лікарській формі, у якій кожна фізично дискретна одиниця містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу. При одержанні у одиничній лікарській формі, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу звичайно містять від приблизно 5 мг до 500 мг сполуки формули (I).

Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт" означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або носій, які, наприклад, включені у дану форму або узгоджені з фармацевтичною композицією. Кожен ексципієнт повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції, коли вони змішані таким чином, що взаємодії, які могли б суттєво знизити ефективність сполуки відповідно до даного винаходу при введенні суб'єктові, та взаємодії, які привели б до фармацевтичних композицій, які не є

фармацевтично прийнятними, відвернені. Крім того, кожен ексципієнт повинен, звичайно, бути у досить високому ступені чистоти, щоб зробити його фармацевтично прийнятним.

5 Сполука відповідно до даного винаходу та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт(и) як правило, будуть приготовлені у лікарській формі, пристосованій для введення суб'єктові бажаним способом введення. Наприклад, лікарські форми включають ті форми, які адаптовані для (1) перорального введення, такі як таблетки, капсули, каплетки, драже, пастилки, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше та облатки; та (2) парентерального введення, такі як стерильні розчини, суспензії та порошки для розведення. Підходящі фармацевтично прийнятні ексципієнти будуть варіюватися залежно від конкретної обраної лікарської форми. Крім того, підходящі фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть бути обрані для конкретної функції, яку вони можуть виконувати у композиції. Наприклад, певні фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть бути вибрані за їх здатністю спростити одержання однорідних лікарських форм. Певні фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть бути вибрані за їх здатністю спростити одержання стабільних лікарських форм. Певні фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть бути вибрані за їх здатністю спростити доставку або транспортування сполуки або сполук відповідно до даного винаходу, що вводяться суб'єктові один раз, від одного органу або частини тіла у інший орган або іншу частину тіла. Певні фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть бути вибрані за їх здатністю стимулювати дотримання хворим режиму та схеми лікування.

20 Підходящі фармацевтично прийнятні ексципієнти включають наступні види ексципієнтів: розріджувачі, змащуючі речовини, зв'язуючі речовини, розпушувачі, наповнювачі, речовини, що сприяють ковзанню; гранулюючі агенти, покриваючі агенти, змочуючі агенти, розчинники, співрозчинники, суспендуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, ароматизатори, маскуючі аромат агенти, барвники; речовини, що запобігають злипання; зволожувачі, хелатуючі агенти, пластифікатори, агенти, що підвищують в'язкість, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини та буферні агенти.

30 Кваліфіковані спеціалісти мають знання та знання у даній галузі, щоб дати їм можливість вибрати підходящі фармацевтично прийнятні носії та ексципієнти у відповідних кількостях для використання у винаході. Крім того, існує ряд ресурсів, доступних спеціалісту у даній галузі, які описують фармацевтично прийнятні носії та ексципієнти та можуть бути корисні у виборі підходящих фармацевтично прийнятних носіїв та ексципієнтів. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) та The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association та the Pharmaceutical Press).

35 Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу отримані з використанням методик та способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки, описані у Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

40 У одному аспекті, винахід відноситься до твердої лікарської форми для перорального використання, такої як таблетка або капсула, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу та розріджувач або наповнювач. Підходящі розріджувачі або наповнювачі включають лактозу, сахарозу, декстрозу, маніт, сорбіт, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль та попередньо желатинізований крохмаль), целюлозу та її похідні, (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), сульфат кальцію та двохосновний фосфат кальцію. Пероральна тверда лікарська форма може додатково містити зв'язуючу речовину. Підходящі сполучні включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль та попередньо желатинізований крохмаль), желатин, гуміарабік, альгінат натрію, альгінову кислоту, трагакант, гуарову камедь, повідон та целюлозу та її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу). Пероральна тверда лікарська форма може додатково містити розпушувач. Підходящі розпушувачі включають кросповідон, крохмальгліколят натрію, кроскармелозу, альгінову кислоту та натрій карбоксиметилцелюлозу. Пероральна тверда лікарська форма може додатково містити змащуючу речовину. Підходящі мастильні речовини включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію та тальк.

55 У випадку необхідності, одинична доза композиції для перорального введення може бути мікроінкапсульована. Композиція може також бути отримана, щоб продовжити або підтримувати вивільнення як, наприклад, шляхом покриття або вбудовуванням часток матеріалу у полімери, віск або подібне.

60 Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть бути з'єднані з розчинними полімерами у якості носіїв лікарських засобів. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, піранспівполімер, полігідроксипропіл- метакриламідфенол,

полігідроксиетиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізин, заміщені пальмітоїльними залишками. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути з'єднані із класом полімерів, що біорозкладаються, корисних для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, поліепсилонкапролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоєфірами, поліацеталами, полідігідропіранами, поліціанакрилатами та поперечно-зшитими або амфіпатичними блокспівполімерами гідрогелів.

У іншому аспекті, винахід відноситься до рідкої пероральної лікарської форми. Рідини для перорального застосування, такі як розчин, сиропи та еліксири, можуть бути приготовлені у формі одиної дози, таким чином, що дана кількість містить заздалегідь визначену кількість сполуки відповідно до даного винаходу. Сиропи можуть бути отримані шляхом розчинення сполуки відповідно до даного винаходу у досить ароматизованому водному розчині; тоді як еліксири готують за допомогою нетоксичного спиртового носія. Суспензії можуть бути сформульовані диспергуванням сполуки відповідно до даного винаходу у нетоксичному носії. Солюбілізатори та емульгатори, такі як етоксильовані ізостеарилові спирти та поліоксиетиленсорбітолові ефіри, консерванти, смакові добавки, такі як масло перцевої м'яти або інші натуральні підсолоджувачі, або сахарин або інші штучні підсолоджувачі та подібні, також можуть бути додані.

У іншому аспекті, винахід відноситься до парентерального введення. Фармацевтичні композиції, адаптовані для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічною, із кров'ю передбачуваного реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти та згущувачі. Композиції можуть бути представлені у однодозових або багатодозових контейнерах, наприклад, запаяних ампулах та флаконах, та можуть зберігатися у стані сухої заморозки (ліофілізованому), що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Розчини для ін'єкцій, приготовлені для негайного приймання, та суспензії можна отримати зі стерильних порошків, гранул та таблеток.

#### Комбінації

Сполуку відповідно до даного винаходу можна вводити або одночасно з, або до або після, одного або декількох інших терапевтичних засобів. Сполуку відповідно до даного винаходу можна вводити окремо, одним і тим же або різними шляхами введення або разом у одній фармацевтичній композиції, як і інший засіб (засоби).

У одному варіанті втілення, винахід забезпечує продукт, що містить сполуку формули (I) та, щонайменше, один інший терапевтичний засіб як об'єднаний препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування у терапії. У одному варіанті втілення, терапія являє собою лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH. Продукти, надані як об'єднаний препарат, включають композицію, що містить сполуку формули (I) та інший терапевтичний засіб(засоби) спільно у одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполука формули (I) та інший терапевтичний засіб(засоби) у окремій формі, наприклад, у формі набору.

У одному варіанті втілення, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) та інший терапевтичний засіб(засоби). Необов'язково, фармацевтична композиція може включати її фармацевтично прийнятний ексципієнт, як описано вище.

У одному варіанті втілення, винахід забезпечує набір, що містить дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше, одна з яких містить сполуку формули (I). У одному варіанті втілення, набір містить засоби для роздільного зберігання зазначених композицій, такі як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Приклад такого набору являє собою блістерне упакування, як правило, використовуване для упакування таблеток, капсул та подібного.

Набір відповідно до даного винаходу може бути використаний для введення різних лікарських форм, наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування або для титрування окремих композицій однієї відносно іншої. Для надання допомоги дотримання режиму та схеми лікування, набір відповідно до даного винаходу, як правило, містить інструкцію із введення.

У комбінованій терапії відповідно до даного винаходу, сполука відповідно до даного винаходу та інший терапевтичний засіб можуть бути виготовлені та/або сформульовані одним і тим же або різними виробниками. Більше того, сполука відповідно до даного винаходу та інший терапевтичний засіб можуть бути об'єднані у складі комбінованої терапії: (i) до випуску комбінованого препарату для лікаря (наприклад, у випадку набору, що містить сполуку відповідно до даного винаходу та інший терапевтичний засіб); (ii) самим лікарем (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) у самого пацієнта, наприклад, під час

послідовного введення сполуки відповідно до даного винаходу та іншого терапевтичного засобу.

Відповідно, винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де лікарський засіб отриманий для введення з іншим терапевтичним засобом. Винахід також забезпечує застосування іншого терапевтичного засобу для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де лікарський засіб вводять зі сполукою формули (I).

Винахід також забезпечує сполуку формули (I) для використання у способі лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де сполуку формули (I) одержують для введення з іншим терапевтичним засобом. Винахід також забезпечує інший терапевтичний засіб для використання у способі лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де інший терапевтичний засіб одержують для введення зі сполукою формули (I). Винахід також забезпечує сполуку формули (I) для використання у способі лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де сполуку формули (I) вводять із іншим терапевтичним засобом. Винахід також забезпечує інший терапевтичний засіб для використання у способі лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де інший терапевтичний засіб вводять зі сполукою формули (I).

Винахід також забезпечує застосування сполуки формули (I) для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, де пацієнта раніше (наприклад, протягом 24 годин) лікували іншим терапевтичним засобом. Винахід також забезпечує застосування іншого терапевтичного засобу для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантною формою IDH, пацієнта раніше (наприклад, протягом 24 годин) лікували сполукою формули (I).

У одному варіанті втілення, інший терапевтичний засіб вибирають із: інгібіторів рецепторів фактору росту судинного ендотелію (VEGF), інгібіторів топоізомерази II, інгібіторів пом'якшення, алкілюючих засобів, протипухлинних антибіотиків, антиметаболітів, ретиноїдів та інших цитотоксичних засобів.

Приклади інгібіторів рецептору фактору росту судинного ендотелію (VEGF) включають, але не обмежуються цим, бевацизумаб (що продається під товарним знаком Avastin® виробником Genentech/Roche), акситиніб, (N-метил-2-[[3-[(E)-2-піридин-2-ілетеніл]-1H-індазол-6-іл]сульфаніл]бензамід, також відомий як AG013736 та описаний у публікації PCT No. WO 01/002369), Бриваніб Аланінат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси)пропан-2-іл)2-амінопропаноат, також відомий як BMS-582664), мотесаніб (N-(2,3-дигідро-3,3-диметил-1H-індол-6-іл)-2-[(4-піридинілметил)аміно]-3-піридинкарбоксамід та описаний у PCT публікації No. WO 02/066470), пасиреотид (також відомий як SOM230 та описаний у PCT публікації No. WO 02/010192) та сорафеніб (що випускається під торговою назвою Nexavar®).

Приклади інгібіторів топоізомерази II, включають, але не обмежуються цим, еопозид (також відомий як VP-16 та етопозидфосфат, продаються під торговими марками Toposar®, VePesid® та Etoporphos®) та теніпозид (також відомий як VM-26, що випускається під торговою назвою Vumon®).

Приклади алкілюючих засобів, включають, але не обмежуються цим, темозоломід (продається під торговими марками Temodar® та Temodal® виробником Schering-Plough/Merck), дактиноміцин (також відомий як актиноміцин-D та що випускається під торговою назвою Cosmegen®), мельфалан (також відомий як L-PAM, L-сарколізін та фенілаланінмустард, що випускається під торговою назвою Alkeran®), альтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), що випускається під торговою назвою Hexalen®), кармустин (що випускається під торговою назвою BiCNU®), бендамустин (що випускається під торговою назвою Treanda®), бусульфан (продається під торговими марками Busulfex® та Myleran®), карбоплатин (що випускається під торговою назвою Paraplatin®), ломустин (також відомий як CCNU, що випускається під торговою назвою SeeNU®), цисплатин (також відомий як CDDP, продається під торговими марками Platinol® та Platinol®-AQ), хлорамбуцил (що випускається під торговою назвою Leukeran®), циклофосфамід (продається під торговими марками Cytoxan® та Neosar®), дакарбазин (також відомий як DTIC, DIC та імідазолкарбоксамід, що випускається під торговою назвою DTIC-Dome®), альтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), що випускається під торговою назвою Hexalen®), іфосфамід (що випускається під торговою назвою Ifex®), прокарбазин (що випускається під торговою назвою Matulane®), мехлоретамін (також відомий як азотистий іприт, мустин та мехлоретамінгідрохлорид, що випускається під торговою назвою Mustargen®), стрептозоцин (що випускається під торговою назвою Zanosar®), тіотепа

(також відомий як тіофосфоамід, TESPА та TSPA та що випускається під торговою назвою Tioplex®).

Приклади протипухлинних антибіотиків включають, але не обмежуються цим, доксорубіцин (продається під торговими марками Adriamycin® та Rubex®), блеоміцин (що випускається під торговою назвою Iepoxane®), даунорубіцин (також відомий як даунорубіцингідрохлорид, дауноміцин та рубідоміцингідрохлорид, що випускається під торговою назвою Cerubidine®), даунорубіцин ліпосомальний (даунорубіцинцитратліпосома, що випускається під торговою назвою DaunoXome®), мітоксантрон (також відомий як DHAD, що випускається під торговою назвою Novantrone®), епірубіцин (що випускається під торговою назвою Ellence™), ідарубіцин (продається під торговими марками Idamycin®, Idamycin PFS®) та мітоміцин С (що випускається під торговою назвою Mutamycin®).

Приклади антиметаболітів включають, але не обмежуються цим, кларибін (2-хлордеоксиаденозин, що випускається під торговою назвою Leustatin®), 5-фторурацил (що випускається під торговою назвою Adrucil®), 6-тіогуанін (що випускається під торговою назвою Purinethol®), пеметрексед (що випускається під торговою назвою Alimta®), цитарабін (також відомий як арабінозилцистеїн (Ara-C), що випускається під торговою назвою Cytosar-U®), цитарабін ліпосомальний (також відомий як Liposomal Ara-C, що випускається під торговою назвою DepoCyt™), децитабін (що випускається під торговою назвою Dacogen®), гідроксисечовина (продається під торговими марками Hydrea®, Droxia™ та Mylocel™), флюдарабін (що випускається під торговою назвою Fludara®), флоксуридин (що випускається під торговою назвою FUDR®), кладрибін (також відомий як 2-хлордеоксиаденозин (2-CdA), що випускається під торговою назвою Leustatin™), метотрексат (також відомий як аметоптерин, метотрексат натрію (MTX), продається під торговими марками Rheumatrex® та Trexall™) та пентостатин (що випускається під торговою назвою Nipent®).

Приклади ретиноїдів включають, але не обмежуються цим, алітретіноїн (що випускається під торговою назвою Panretin®), третіноїн (вся-транс-ретиноева кислота, також відома як ATRA, що випускається під торговою назвою Vesanoid®), Ізотретіноїн (13-цис-ретиноева кислота, продається під торговими марками Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® та Sotret®) та бексаротен (що випускається під торговою назвою Targretin®).

Приклади інших цитотоксичних засобів включають, але не обмежуються цим, триоксид миш'яку (що випускається під торговою назвою Trisenox®), аспарагіназа (також відома як L-аспарагіназа та Erwinia L-аспарагіназа, продається під торговими марками Elspar® та Kidrolase®).

Проміжні сполуки та Приклади

Наступні приклади призначені бути тільки ілюстративними, та не обмежують яким-небудь чином. Якщо не зазначене інше, наступні Проміжні сполуки та сполуки Прикладів очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням колонок Redisep® Rf від Teledyne Isco, Inc. Використовувані скорочення означають ті, які є загальноприйнятими у даній галузі або означають наступне:

ACN	ацетонітрил
BSA	бичачий сироватковий альбумін
C	Цельсій
CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
д	дуплет
дд	дуплет дуплетів
DAST	трифторид діетиламіносірки
DEAD	діетилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
DTT	Дитіотреїтол
EtOAc	Етилацетат
EtOH	Етанол
г	грам
год.	година(и)
HATU	2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетилансульфонова кислота
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія



Основа Хюніга	N,N-діізопропілетиламін
кг	кілограм
л	літр
PX	рідинна хроматографія
PXMC	рідинна хроматографія та мас-спектрометрія
MeOH	метанол
MS	мас-спектрометрія
м	мультиплет
хвил.	хвилина(и)
мл	мілілітр(и)
мкМ	мікромолярний
m/z	співвідношення маси до заряду
нм	Нанометр
нМ	Наномолярний
N	Нормальний
NADPH	Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
NMP	N-метилпіролідон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
PdCl <sub>2</sub> (dppf)·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) дихлориду дихлорметану
pTsOH	пара-толуолсульфонова кислота
rac	рацемічний
Rt	час утримання
S	синглет
нас.	Насичений
t	Триплет
TBTU	O-(Бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафторборат
TCEP	трис(2-карбоксиетил)фосфін
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія
TMS-CN	триметилсилілціанід

## Вимірювальні прилади

## PXMC:

Дані PXMC (що також називаються у даній заявці як просто MS) записували з використанням Waters System (Acuity UPLC та мас-спектрометр Micromass ZQ; Колонка: Acuity HSS C18 1,8- $\mu$ m, 2,1×50 мм; градієнт: 5-95 % ацетонітрил у воді з 0,05 % TFA впродовж 1,8 хвилин; швидкість потоку 1,2 мл/хвил.; діапазон молекулярної маси 200-1500; напруга на конусі 20 В; температура колонки 50 °C). Всі маси, про які повідомлялося, являють собою маси протонуваних вихідних іонів, якщо не зазначено інше.

Мас-спектрометрія високого розділення (МСВР):

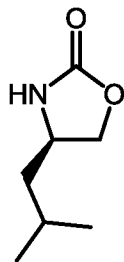
МСВР Спосіб А: дані EI-МС записували з використанням Synapt G2 HDMS (TOF мас-спектрометр, Waters) з джерелом іонізації електророзпиленням. Розділення системи МС становило приблизно 15000. Лейцин Енкефалін був використаний як фіксована маса (внутрішні стандарти), які вводили через фіксуєчий розпорошуючий зонд. Сполуку відбирали у мас-спектрометр за допомогою UPLC (Acquity, Waters) із зонду для відбору проб. Розділення здійснювали на колонці Acquity UPLC BEH C18 1×50 мм при швидкості потоку 0,2 мл/хвил. з градієнтом від 5 до 95 % впродовж 3 хвилин. Розчинник А являв собою воду з 0,1 % мурашиною кислотою та розчинник В являв собою ацетонітрил з 0,1 % мурашиною кислотою. Виявили, що точність маси системи була <5 частин на мільйон з фіксованою масою.

МСВР Спосіб В: дані PX-MS/EI-MS записували на Acquity G2 Xevo QToF-Rs(FWHM) >20000 точність <5 частин на мільйон. Розділення здійснювали на колонці Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50 °C елюент А: вода + 3,75 мМ ацетат амонію. Елюент В: ацетонітрил. Градієнт: від 2 до 98 % В у 4,4 хвил. - потік 1,0 мл/хвил.

МСВР способи А та В згадуються по всій заявці як МСВР(А) або МСВР(В), відповідно.

Проміжні сполуки

Проміжна сполука А: (R)-4-ізобутилоксазолідин-2-он

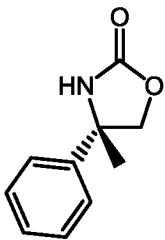
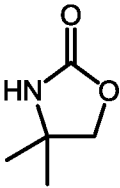
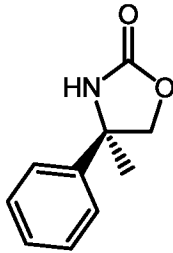
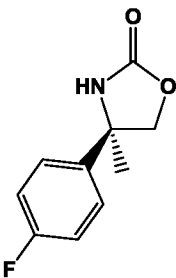
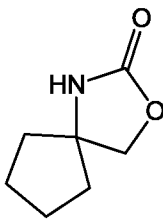


До охолодженого (4 °С) розчину (R)-2-аміно-4-метилпентан-1-олу (2,98 г, 25,4 ммоль) та триетиламіну (7,6 мл, 54 ммоль, 2,1 еквіваленти) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) додавали краплинним способом розчин трифосгену (2,52 г, 8,49 ммоль, 0,334 еквіваленти) у 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 4 °С впродовж 15 хвилин, нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж додаткової години. Суміш обробляли насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 мл), з наступною обробкою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) та отриману суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Шари розділяли та органічний шар промивали водою. Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували з одержанням (R)-4-ізобутилоксазолідин-2-ону (3,22 г) з 88 % виходом. Неочищений продукт використовували на наступній стадії реакції без очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,53–4,47 (м, 1H), 4,00–3,92 (м, 2H), 1,67 (дкв,  $J=13$ , 8,0, 6,5 Гц, 1H), 1,56–1,48 (м, 1H), 1,40–1,32 (м, 1H), 0,95 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,93 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

Проміжні сполуки у Таблиці 1 отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки А.

Таблиця 1

Проміжна сполука В	Проміжна сполука С	Проміжна сполука D
Проміжна сполука E	Проміжна сполука F	Проміжна сполука G

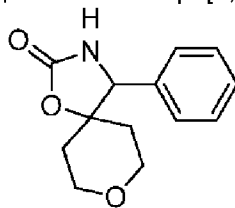
Проміжна сполука Н	Проміжна сполука І	Проміжна сполука J
		
Проміжна сполука К	Проміжна сполука L	
		

Таблиця 2

Хімічна назва, хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 1

Приклад: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
B: (S)-4-ізобутилоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 6,59 (шир.с, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,5 Гц, 3H)	Немає УФ сигналу
C: (S)-4-трет-бутилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 4,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=9,1, 5,6 Гц, 1H), 0,90 (с, 9H)	Немає УФ сигналу
D: (4S,5R)-5-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,32 (м, 3H), 7,27-7,24 (м, 2H), 5,05 (дкв, J=8,0, 6,4 Гц, 1H), 4,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 0,89 (д, J=6,5 Гц, 3H)	Немає УФ сигналу
E: (S)-4-(піридин-3-іл)оксазолідин-2-он		МС m/z 165,1 (M+H) <sup>+</sup>
F: (S)-4-(піридин-2-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,62 (дт, J=5,4, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,40 (шир.с, 1H), 5,12 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 4,86 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H)	МСВР (В) m/z 165,0663 (M+H) <sup>+</sup>
G:(S)-4-(піридин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,67-8,66 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 6,50 (шир.с, 1H), 5,04-5,00 (м, 1H), 4,80 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H)	МСВР (В) m/z 165,0664 (M+H) <sup>+</sup>
H: (S)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,45-7,33 (м, 5H), 6,10 (шир.с, 1H), 4,39 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 1,79 (с, 3H)	МСВР (В) m/z 178,0871 (M+H) <sup>+</sup>
I: 4,4-диметилноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,96 (шир.с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,40 (с, 6H)	Немає УФ сигналу
J: (S)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,33-7,19 (м, 5H), 6,86 (шир.с, 1H), 4,32-4,27 (м, 2H), 1,67 (с, 3H)	МС m/z 177,9 (M+H) <sup>+</sup>
K: (R)-4-(4-фторфеніл)-4-метилноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,36 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,06 (шир.с, 1H), 4,39 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 1,78 (с, 3H)	МС m/z 195,9 (M+H) <sup>+</sup>
L: 3-окса-1-азаспіро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,62 (шир.с, 1H), 4,25 (с, 2H), 1,90-1,65 (м, 8H)	Немає УФ сигналу

Проміжна сполука М: 4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он



Стадія 1: Одержання 4-(аміно(феніл)метил)тетрагідро-2Н-піран-4-олу

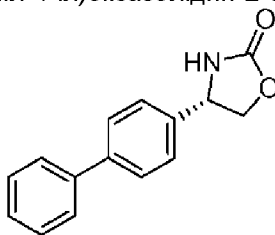
До дигідро-2Н-піран-4(3Н)-ону (1001 мг, 10 ммоль) та триетиламіну (0,279 мл, 2,00 ммоль) повільно додавали TMS-CN (1190 мг, 12,00 ммоль) [Обережно: екзотермічна реакція]. Після перемішування впродовж 1 години суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, розчинений у діетиловому ефірі (10 мл), додавали краплинним способом до фенолмагнійброміду (3М розчин у діетиловому ефірі, 4,33 мл, 13,00 ммоль). Додавали додаткову кількість ~5 мл діетилового ефіру та суспензію перемішували впродовж ~4 годин. У реакційну суміш додавали дуже повільно MeOH (3,0 мл), з наступним обережним та повільним додаванням NaBH<sub>4</sub> (454 мг, 12,00 ммоль) та MeOH (12 мл) порціями (спостерігали виділення газу). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі та обережно додавали воду (~6 мл), з наступним 10 % водним HCl розчином (~20 мл). Суміш ретельно перемішували впродовж 4 годин та додавали діетиловий ефір. Відділений органічний шар екстрагували 10 % водним розчином HCl (1x~20 мл). Об'єднані водні шари промивали діетиловим ефіром (2x). Кислотні шари підлучували додаванням 6N водного розчину NaOH. Молочно-білу суміш екстрагували за допомогою DCM (1x), сумішшю етилацетат/THF (1:1; 1x) та етилацетатом (2x). Органічні шари (незалежно розчини DCM та етилацетату) промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 4-(аміно(феніл)метил)тетрагідро-2Н-піран-4-олу, який використовували безпосередньо у наступній реакції без додаткового очищення.

Жовтувата рідина. Вихід: 451 мг. РХМС m/z 208,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,29 хвилин.

Стадія 2: Одержання 4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону

До суміші CDI (388 мг, 2,394 ммоль) у THF (1,5 мл) повільно додавали розчин 4-(аміно(феніл)метил)тетрагідро-2Н-піран-4-олу (451 мг, 2,176 ммоль) у THF (3 мл). Суміш перемішували у атмосфері аргону впродовж ~5 годин. Суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та DCM. Відділений водний шар екстрагували за допомогою DCM (2x) та об'єднані органічні шари промивали 0,5N водним розчином HCl та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 12 г, 0-100 % гептан/етилацетат] з одержанням 4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 330 мг. РХМС m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,52 хвилин.

Проміжна сполука N: (S)-4-(біфеніл-4-іл)оксазолідин-2-он



Стадія 1: Одержання вінілбіфенілу

До суспензії метилтрифенілфосфонійброміду (5,10 г, 14,27 ммоль) у THF (26 мл) повільно додавали трет-бутоксид калію (1M розчин у THF, 14,27 мл) впродовж ~20 хвилин при 0 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 10 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °С та розчин 4-біфенілкарбальдегіду (2,0 г, 10,98 ммоль) у THF (9 мл) додавали впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж ~19 годин. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли/суспендували у DCM та фільтрували через шар силікагелю та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc/гептан] з одержанням вінілбіфенілу (1,845 г) у вигляді білої твердої речовини. РХМС Rt 0,79 хвилин.

Стадія 2: Одержання (S)-трет-бутил 1-(біфеніл-4-іл)-2-гідрокси-етилкарбамату

До розчину трет-бутилкарбамату (2,82 г, 24,08 ммоль) у 1-пропанолі (30 мл) додавали водний розчин NaOH (0,38M, 61,5 мл, 23,36 ммоль). Суміш перемішували впродовж 5 хвилин та

додавали 1,3-дихлор-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (2,351 г, 11,93 ммоль). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин та додавали (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0,303 г, 0,388 ммоль), розчинений у 1-пропанолі (30 мл), з наступним додаванням розчину вінілбіфенілу (1,4 г, 7,77 ммоль) у 1-пропанолі (60 мл). Додавали суспензію дигідрату осмату калію (0,114 г, 0,311 ммоль) у водному розчині NaOH, (0,38M, 0,613 мл, 0,233 ммоль) та суміш перемішували впродовж ~16 годин. Реакційну суміш розводили водою (200 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×400 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc/гептан] з одержанням (S)-трет-бутил 1-(біфеніл-4-іл)-2-гідроксиетилкарбамату (609 мг). РХМС m/z 258,2 (M+H)<sup>+</sup>; втрата t-Bu<sup>+</sup>, Rt 0,97 хвилин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 7,62–7,56 (м, 4H), 7,45–7,37 (м, 4H), 7,34-7,2 (м, 1H), 4,69 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,76–3,63 (м, 2H), 1,44 (шир.с, 9H).

Стадія 3: Одержання (S)-2-аміно-2-(біфеніл-4-іл)етанолу

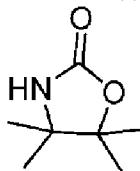
До розчину (S)-трет-бутил 1-(біфеніл-4-іл)-2-гідроксиетилкарбамату (608 мг, 1,940 ммоль) у MeOH (3 мл) додавали HCl (4M у діоксані, 8 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували впродовж 1 години та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у DCM (10 мл)/вода (1,0 мл) та перемішували з NaHCO<sub>3</sub> впродовж 1 години. Суміш відфільтровували та промивали за допомогою DCM. Фільтрат сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-2-аміно-2-(біфеніл-4-іл)етанолу (171 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z 214,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,58 хвилин.

Стадія 4: Одержання (S)-4-(біфеніл-4-іл)оксазолідин-2-ону

До розчину (S)-2-аміно-2-(біфеніл-4-іл)етанолу (171 мг, 0,802 ммоль) у THF (12 мл) у атмосфері аргону додавали CDI (132 мг, 0,814 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали 0,5M водним розчином HCl (30 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у DCM та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (S)-4-(біфеніл-4-іл)оксазолідин-2-ону (156 мг) у вигляді бежевої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення. РХМС m/z 240,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,80 хвилин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 4,19 (дд, J=8,61, 6,50 Гц, 1H) 4,80 (т, J=8,73 Гц, 1H) 5,05 (дд, J=8,78, 6,48 Гц, 1H) 7,31–7,38 (м, 1H) 7,39–7,54 (м, 4H) 7,55-7,71 (м, 4H).

Проміжна сполука P: 4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он



Стадія 1: Одержання метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилпропаноату

До розчину 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилпропанової кислоти (10,03 г, 49,4 ммоль) у MeOH/DCM (60 мл/140 мл) при кімнатній температурі додавали краплинним способом (триметилсиліл)діазометан (37,0 мл, 74,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Краплинним способом додавали оцтову кислоту для гасіння (триметилсиліл)діазометану. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (10,56 г). РХМС m/z 240,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,71 хвилин.

Стадія 2: Одержання трет-бутил 3-гідрокси-2,3-диметилбутан-2-ілкарбамату

До розчину метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилпропаноату (10,56 г, 48,6 ммоль) у THF (300 мл) при 0 °C додавали краплинним способом метилмагнійбромід (64,8 мл, 194 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли через 1 годину. Реакційну суміш перемішували при 20 °C впродовж 4 годин. Реакційну суміш повторно охолоджували до 0 °C та гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Реакційну суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури та розводили за допомогою EtOAc (100 мл) та водою (50 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні речовини потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc-Гексан) до одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (9,02 г). РХМС m/z 240,1 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,78 хвилин.

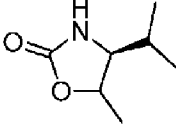
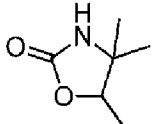
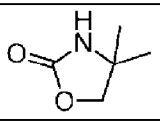
Стадія 3: Одержання 4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-ону

До трет-бутил 3-гідрокси-2,3-диметилбутан-2-ілкарбамату (10,02 г, 46,1 ммоль) у THF (300 мл) додавали порціями 2-метилпропан-2-олат калію (7,24 г, 64,6 ммоль). Реакційну суміш

перемішували впродовж п'яти годин та гасили за допомогою HCl (1M, 66 мл) до pH=2. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі до приблизно однієї треті від об'єму та розводили водою (50 мл). Водний шар потім екстрагували за допомогою DCM (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-рудувато-коричневого масла (6,25 г). РХМС m/z 144,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,42 хвилини.

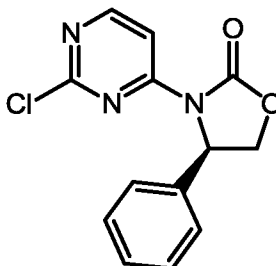
Проміжні сполуки у Таблиці 2b отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки Р.

Таблиця 2b

Проміжна сполука: назва	Структура	РХМС
Q: (4S)-4-ізопропіл-5-метилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 144,4 Rt 0,47 хвилини
R: 4,4,5-триметилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 130,4 Rt 0,36 хвилини
S: 4,4-диметилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 116,0 Rt 0,28 хвилини

10

Проміжна сполука 1: (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он



15

Розчин (R)-4-фенілоксазолідин-2-ону (2,9484 г, 18,07 ммоль) та 2,4-дихлорпіримідину (3,1872 г, 21,39 ммоль, 1,184 еквіваленти) у DMF (30 мл) обробляли за допомогою NaNH (95 %, 0,4773 г, 18,89 ммоль, 1,046 еквівалентів), потім отриману суміш (мутна, від жовтого до червоного кольору) перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (200 мл), промивали насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (75 мл) та 4 % водним розчином NaCl (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 0 до 40 %) давала (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он (2,7020 г, біла липка тверда речовина) з 46,9 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,38–7,30 (м, 5H), 5,81 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,88 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H); МС m/z 276,4 (M+H)<sup>+</sup>.

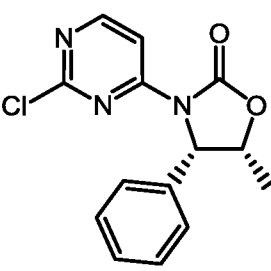
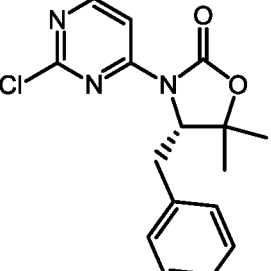
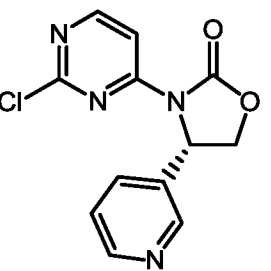
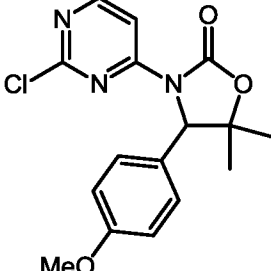
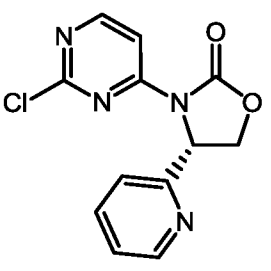
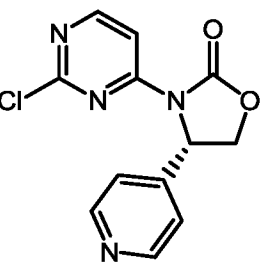
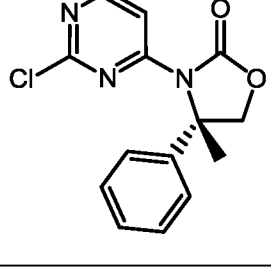
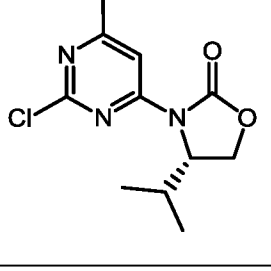
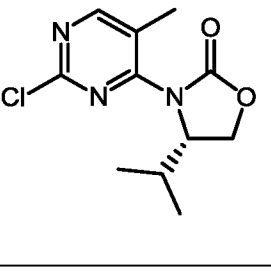
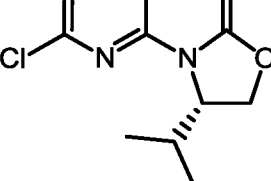
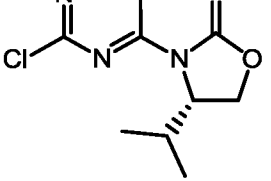
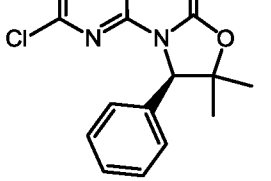
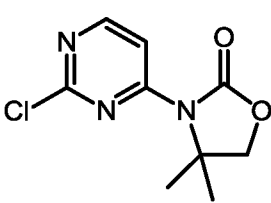
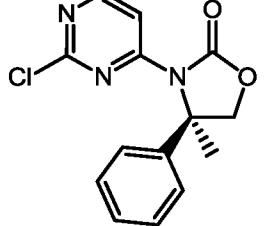
20

25

Проміжні сполуки у Таблиці 3 отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки 1.

Таблиця 3

Проміжна сполука 2	Проміжна сполука 3	Проміжна сполука 4

Проміжна сполука 17	Проміжна сполука 18	Проміжна сполука 19
		
Проміжна сполука 20	Проміжна сполука 21	Проміжна сполука 22
		
Проміжна сполука 23	Проміжна сполука 24	Проміжна сполука 25
		
Проміжна сполука 26	Проміжна сполука 27	Проміжна сполука 28
		
Проміжна сполука 29	Проміжна сполука 30	
		

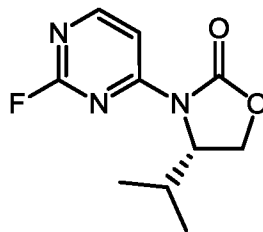


Хімічна назва, хімічні зсуви ЯМР та сигнал  
РХМС для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 3

Проміжна сполука: Назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
2: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,47 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 5H), 5,81 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,88 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H)	МС m/z 276,5 (M+H) <sup>+</sup>
3: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,54 (т, J=7,8 Гц, 2H), 4,22 (т, J=8,1 Гц, 2H)	МС m/z 200,4 (M+H) <sup>+</sup>
4: (S)-4-бензил-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 5H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,46-4,37 (м, 2H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,06 (дд, J=13, 8,1 Гц, 1H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
5: (R)-4-бензил-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 5H), 5,06-4,98 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,04 (дд, J=14, 8,1 Гц, 1H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
6: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,50 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,48-4,43 (м, 2H), 2,56 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МС m/z 242,6 (M+H) <sup>+</sup>
7: (S)-4-бензгідрил-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 3H), 7,24-7,12 (м, 7H), 5,86-5,70 (м, 1H), 4,74 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H)	МС m/z 366,1 (M+H) <sup>+</sup>
8: (4R,5S)-3-(2-хлор-піримідин-4-іл)-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 5H), 5,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (квін, J=6,8 Гц, 1H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
9: (4S,5R)-3-(2-хлор-піримідин-4-іл)-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 5H), 5,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (квін, J=6,7 Гц, 1H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
10: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропіл-5,5-диметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,63 (д, J=3,1 Гц, 1H), 2,29 (дтд, J=14, 7,0, 3,1, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,05 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МС m/z 270,1 (M+H) <sup>+</sup>
11: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 3H), 7,22 (шир.с, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,04 (с, 3H)	МС m/z 304,3 (M+H) <sup>+</sup>
12: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізобутилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,49 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,83 (ддт, J=10, 7,6, 2,9 Гц, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,31 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,62-1,55 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,5 Гц, 3H)	МС m/z 256,3 (M+H) <sup>+</sup>
13: (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізобутилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,57 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,62-1,56 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МС m/z 256,3 (M+H) <sup>+</sup>
14: (S)-4-трет-бутил-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,50 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=9,1, 1,5 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 1H), 0,95 (с, 9H)	МС m/z 256,4 (M+H) <sup>+</sup>
15: (4R,5S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4,5-дифенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 8H), 6,93-6,91 (м, 2H), 6,18-6,11 (м, 2H)	МС m/z 352,4 (M+H) <sup>+</sup>
16: (4S,5R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4,5-дифенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 8H), 6,93-6,91 (м, 2H), 6,18-6,11 (м, 2H)	МС m/z 352,3 (M+H) <sup>+</sup>

17: (4S,5R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,47 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 3H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 3H);	MC m/z 290,4 (M+H) <sup>+</sup>
18: (S)-4-бензил-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5,5-диметилксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,25-7,21 (м, 1H), 4,87 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=15, 4,5 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=14, 9,0 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,45 (с, 3H)	MC m/z 318,1 (M+H) <sup>+</sup>
19: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-(піридин-3-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,76-8,75 (м, 1H), 8,62 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,83 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,90 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=9,0, 3,5 Гц, 1H)	MC m/z 211,4 (M+H) <sup>+</sup>
20: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметилксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,13 (шир.д, J=7,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 5,39 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,11 (с, 3H)	PXMC (B) m/z 334,0954 (M+H) <sup>+</sup>
21: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-(піридин-2-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,62-8,60 (м, 1H), 8,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 5,85 (дд, J=8,5, 3,5 Гц, 1H), 4,82 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H)	MC m/z 277,0 (M+H) <sup>+</sup>
22: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-(піридин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,72-8,70 (м, 1H), 8,52 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,42 (м, 1H), 5,81 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,91 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=9,3, 3,8 Гц, 1H)	MC m/z 276,9 (M+H) <sup>+</sup>
23: (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 5H), 4,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H)	MC m/z 289,9 (M+H) <sup>+</sup>
24: (S)-3-(2-хлор-6-метилпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,06 (с, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,00 (д, J=8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=8 Гц, 3H)	MC m/z 255,8 (M+H) <sup>+</sup>
25: (S)-3-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,50 (с, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,53 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,16 (тд, J=7,0 Гц, J=4,5 Гц, 1H), 0,93 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,5 Гц, 3H)	MC m/z 255,9 (M+H) <sup>+</sup>
26: (S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 8,95 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,58 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=8,5 Гц, J=6,5 Гц, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (д, J=6,5 Гц, 3H)	MC m/z 259,9 (M+H) <sup>+</sup>
27: (S)-3-(2,5-дихлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(ДМСО-d <sub>6</sub> ) 9,01 (с, 1H), 4,81 (ддд, J=9,1 Гц, J=7,8 Гц, J=4,3 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 2,06 (тд, J=7,0 Гц, J=4,3 Гц, 1H), 0,84 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,78 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MC m/z 274,2 (M-H) <sup>-</sup>
28: (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 6,98-6,96 (м, 2H), 5,19 (с, 1H), 1,46 (с, 3H), 0,87 (с, 3H)	MC m/z 303,9 (M+H) <sup>+</sup>
29: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,47 (д, J=5, 8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 1,77 (с, 6H)	MC m/z 228,3 (M+H) <sup>+</sup>
30: (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 4H), 7,35-7,28(м, 1H), 4,45 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,38 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H)	MC m/z 289,9 (M+H) <sup>+</sup>

Проміжна сполука 31: (S)-3-(2-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он



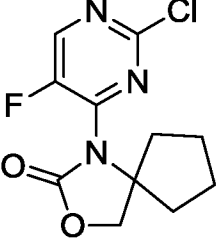
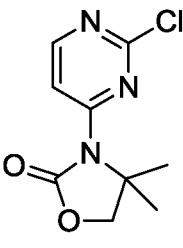
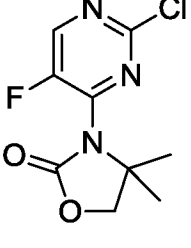
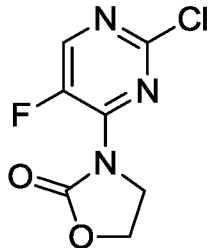
Розчин 2,4-дифторпіримідину (3,5 мл, 41 ммоль) та (S)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (5,3 г, 41 ммоль) у 30 мл DMF охолоджували до 0 °С у атмосфері N<sub>2</sub>. Повільно додавали NaH (2,1 г 60 % суспензії, 53 ммоль). Спостерігали виділення тепла при барботуванні. Внутрішню температуру підтримували нижче 5 °С. Через 5 хвилин охолоджуючу баню видаляли. Реакційну суміш (жовто-червона суспензія) залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували 18 годин. Реакційну суміш розводили водою (100 мл) та екстрагували за допомогою (3×75 мл) EtOAc. Органічний шар промивали 50 мл води та 50 мл насиченого сольового розчину. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували на силікагелі у вакуумі. Колонкова хроматографія (EtOAc/гептан, від 10 до 100 % градієнт) давала 3,1 г (S)-3-(2-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (IV) у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору (33 %).

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

Проміжні сполуки у Таблиці 4b отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки 1 та 31.

Таблиця 4b

Проміжна сполука 32	Проміжна сполука 33	Проміжна сполука 34
Проміжна сполука 35	Проміжна сполука 36	Проміжна сполука 37
Проміжна сполука 38	Проміжна сполука 39	Проміжна сполука 40

Проміжна сполука 41	Проміжна сполука 42	Проміжна сполука 43
		
Проміжна сполука 44		
		

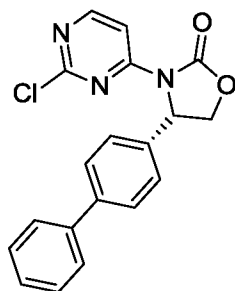
Таблиця 4с

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4б

Проміжна сполука: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
32: 3-(2-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,51 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 1H), 4,61-4,57 (м, 2H), 4,31-4,27 (м, 2H)	МС m/z 184,0 (M+H)
33: (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-(4-фторфеніл)-4-метилоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 4,40-4,37 (м, 2H), 2,22 (с, 3H)	МС m/z 308,0 (M+H) <sup>+</sup>
34: 1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-окса-1-азаспіро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,66-2,59 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 4H)	МС m/z 254,1 (M+H) <sup>+</sup>
35: (4S)-3-(2-хлор-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-5-метилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 256,2, Rt 0,87 хвил.
36: (4S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропіл-5-метилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 274,1, Rt 0,82 хвил.
37: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 256,1, Rt 0,85 хвил.
38: 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 274,1, Rt 0,83 хвил.
39: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4,4,5-триметил-оксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 242,1, Rt 0,81 хвил.
40: 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4,5-триметилоксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 260,1, Rt 0,77 хвил.
41: 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-3-окса-1-азаспіро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,47 (д, J=2 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 4H)	МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 272,4

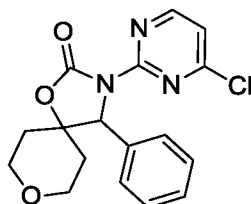
42: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 228,0, Rt 0,73 хвил.
43: 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 246,0, Rt 0,70 хвил.
44: 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 218,0, Rt 0,47 хвил.

Проміжна сполука 46: (S)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он



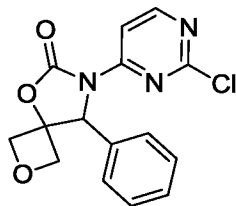
- 5 До розчину 2,4-дихлорпіримідину (46,5 мг, 0,312 ммоль) та (S)-4-(біфеніл-4-іл)оксазолідин-2-ону (74,7 мг, 0,312 ммоль) у DMF (700 мкл) додавали NaN (60 % мас., 10,49 мг, 0,437 ммоль) двома порціями впродовж ~5 хвилин [Увага: виділення тепла; виділення газу] при кімнатній температурі (водяна баня). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 годин. Суміш розводили за допомогою EtOAc (25 мл), перемішували впродовж 5 хвилин та потім розводили повільно розведеним насиченим сольовим розчином (10 мл; 1:1 насичений сольовий розчин/вода). Суміш виливали у розведений насичений сольовий розчин (40 мл) та EtOAc (25 мл). Відділену органічну фазу промивали розведеним насиченим сольовим розчином (3×40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc/гептан] з одержанням (S)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (49,5 мг). РХМС m/z 352,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,06 хвилин.

Проміжна сполука 47: 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он



- 20 До суміші 4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (300 мг, 1,286 ммоль) та 2,4-дихлорпіримідину (192 мг, 1,286 ммоль) у DMF (7 мл) у атмосфері аргону додавали NaN (60 % мас., 67,9 мг, 2,83 ммоль) двома порціями. Суміш перемішували впродовж ~1 години. Реакційну суміш обережно вливали у охолоджений льодом 0,25N водний розчин HCl. Додавали DCM та водний розчин NaHCO<sub>3</sub>. Відділений водний шар екстрагували за допомогою DCM (3x) та етилацетату (1x). Органічні шари (шари DCM та шар, що містить етилацетат, незалежно) промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та відфільтровували. Органічні шари об'єднували та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (330 мг) у вигляді жовтуватої рідини, що використовували безпосередньо у наступній реакції без додаткового очищення. РХМС m/z 346,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 хвилин.

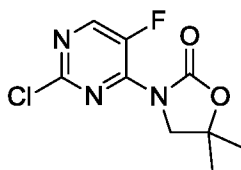
- 30 Проміжна сполука 48: 7-(2-хлорпіримідин-4-іл)-8-феніл-2,5-діокса-7-азаспіро[3,4]октан-6-он



Отримували з використанням способів, аналогічних описаним вище для 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону, але починаючи з оксетан-3-ону.

РХМС  $m/z$  318,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,78 хвилин.

5 Проміжна сполука 50: 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5,5-диметиллоксазолідин-2-он



#### Стадія 1

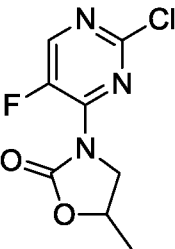
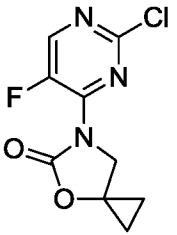
Розчин 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (2 г, 11,98 ммоль) у ацетонітрилі (10 мл) охолоджували до -40 °С, уникаючи заморожування. До цього розчину додавали діізопропіламін (3,82 мл, 21,88 ммоль) з наступним додаванням 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (1,5 г, 16,83 ммоль). Реакційну суміш видаляли з охолоджуючої бані, нагрівали до кімнатної температури та залишали перемішуватися впродовж ночі (~18 годин). Розчинники видаляли у вакуумі, та залишок розчиняли у мінімальній кількості дихлорметану (~1,5-2 мл) та розводили за допомогою гептану до злегка мутнуватої розчину. Цю суміш завантажували на 40 грам картриджі з силікагелем BioRad. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (Analogix System, 20 хвилин градієнт, 0-25 % метанол/дихлорметан, 40 мл/хвил.) давало 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-метилпропан-2-ол у вигляді білої твердої речовини. РХМС  $m/z$  220,1, 221,8 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,49 хвилин.

#### Стадія 2

До суспензії 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-метилпропан-2-олу (400 мг, 1,82) у DCM/етилацетат (5 мл) додавали 2,6-лутидин (1 мл, 8,59 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до -78 °С та додавали трифосген (292 мг, 0,983 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш видаляли з охолоджуючої бані та залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційна суміш мала рожевате забарвлення у цей час. За допомогою РХМС було показано вичерпування вихідного матеріалу та перетворення проміжного ацилхлорформіатного адукту 1-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)-2-метилпропан-2-олу. Реакційну суміш закривали та перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі з одержанням тільки частково близького проміжного ацилформіату до циклічного карбамату. Реакційну суміш (закриту) потім нагрівали при 60 °С впродовж ~4 годин поки проміжний ацилхлорформіат не вичерпався. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою DCM (~50 мл) та промивали водою (1×50 мл) та насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×50 мл). Водні шари знову екстрагували за допомогою DCM (~50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. Тверду речовину розчиняли у DCM (~15 мл) та додавали целіт (~4 грами). Суміш концентрували та сушили у вакуумі з одержанням твердого попереднього навантаження для наступного очищення. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (Analogix System, колонка з 80 грамів силікагелю, 25 хвилин градієнт, 0-25 % метанол/дихлорметан, 40 мл/хвил.) давало 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5,5-диметиллоксазолідин-2-он у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,58 (с, 8H), 4,02 (с, 2H), 8,59 (д, J=3,13 Гц, 1H): РХМС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 246,1, 247,8,0, Rt 0,61 хвил.

Проміжні сполуки у Таблиці 4d отримували за способами, аналогічними тим, які описані для одержання Проміжної сполуки 50.

Таблиця 4d

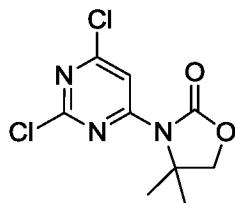
Проміжна сполука 51	Проміжна сполука 52
	

Таблиця 4е

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4d

Проміжна сполука: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д.	РХМС
51: 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5-метилоксазолідин-2-он	1,52 (д, J=6,26 Гц, 3H), 3,89 (дд, J=9,78, 7,43 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=9,78, 7,43 Гц, 1H), 4,90-4,98 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,74 Гц, 1H)	МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 232,0, 233,9, Rt 0,52 хвил.
52: 6-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4-окса-6-азаспіро[2,4]гептан-5-он	0,90-1,08 (м, 2H), 1,18-1,37 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 8,61 (д, J=3,13 Гц, 1H)	МС m/z (M+H) <sup>+</sup> 244,0, 245,8, Rt 0,61 хвил.

Проміжна сполука 53: 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-4,4-диметилоксазолідин-2-он



5

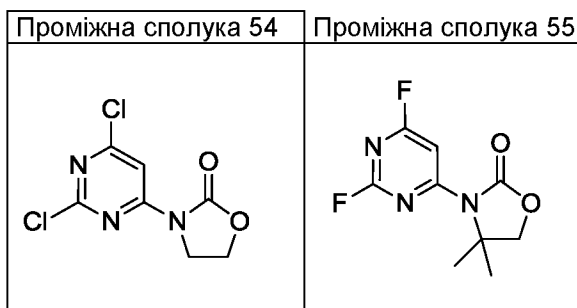
Розчин 4,4-диметилоксазолідин-2-ону (0,103 г, 0,895 ммоль) та 2,4,6-трихлорпіримідину (0,181 г, 0,984 ммоль, 1,10 еквівалентів) у DMF (3 мл) обробляли за допомогою NaH (60 %, 0,0429 г, 1,07 ммоль, 1,2 еквіваленти), потім отриману суміш (жовтого кольору) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (20 мл), промивали насиченим водним розчином NaCl (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 0 до 40 %) давала 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-4,4-диметил-оксазолідин-2-он (0,146 г, біла тверда речовина) з 62,3 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 1,74 (с, 9H); РХМС m/z 261,9 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,91 хвил.

10

15

Проміжні сполуки у Таблиці 4f отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки 53.

Таблиця 4f

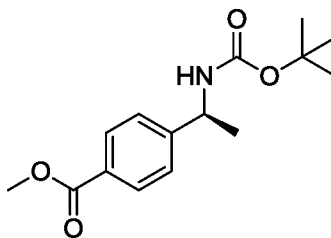


Таблиця 4g

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4f

Проміжна сполука: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
54: 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,20 (с, 1H), 4,59 (т, J=8,0 Гц, 2H), 4,29 (т, J=8,0 Гц, 2H)	МС m/z 234,0 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,67 хвил.
55: 3-(2,6-дифторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 1,74 (с, 6H)	МС m/z 230,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,79 хвил.

Проміжна сполука 56: (S)-метил 4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)бензоат



5

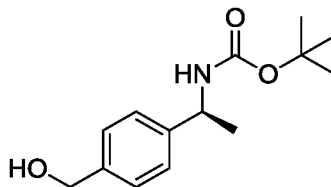
До розчину (S)-метил 4-(1-аміноетил)бензоату (4,9 г, 22,7 ммоль) у DCM (114 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (5,95 г, 27,3 ммоль) та триетиламін (6,97 мл, 50 ммоль). Розчин перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі, потім промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 80 %) давала (S)-метил 4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил)бензоат у вигляді білої твердої речовини (6,35 г, 100 % вихід).

10

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

15

Проміжна сполука 57: (S)-трет-бутил 1-(4-(гідроксиметил)феніл)етилкарбамат



20

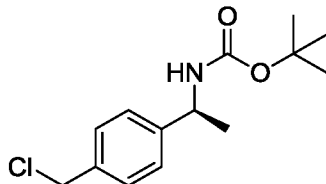
До охолодженого (0 °C) розчину (S)-метил 4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)бензоату (6,35 г, 22,7 ммоль) у THF (114 мл) додавали розчин LAH у THF (2,0M, 13,64 мл, 27,3 ммоль) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин. Реакційну суміш гасили додаванням 1N розчину NaOH до припинення виділення газу. Реакційну суміш фільтрували, промивали за допомогою EtOAc. Після розділення водну фазу промивали за допомогою EtOAc (2×150 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та



концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 100 %) давала (S)-трет-бутил 1-(4-(гідроксиметил)феніл)етилкарбамат у вигляді білої твердої речовини (5,01 г, 84 % вихід).

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

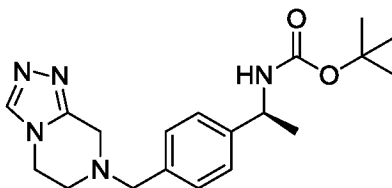
Проміжна сполука 58: (S)-трет-бутил 1-(4-(хлорметил)феніл)етилкарбамат



До розчину (S)-трет-бутил 1-(4-(гідроксиметил)феніл)етилкарбамату (503 мг, 2 ммоль) у DCM (10 мл) додавали метансульфонілхлорид (275 мг, 2,4 ммоль) та триетиламін (0,56 мл, 4 ммоль). Розчин перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі, потім промивали водою та насиченим сольовим розчином. Після розділення органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 80 %) давала (S)-трет-бутил 1-(4-(хлорметил)феніл)етилкарбамат у вигляді білої твердої речовини (254 г, 47,1 % вихід).

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

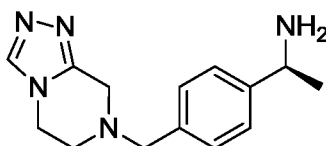
Проміжна сполука 59: (S)-трет-бутил 1-(4-((5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл)метил)феніл)етилкарбамат



Розчин (S)-трет-бутил 1-(4-(хлорметил)феніл)етилкарбамату (127 мг, 0,47 ммоль), 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину (91 мг, 0,56 ммоль) та DIPEA (183 мг, 1,41 ммоль) у DMSO (2,3 мл) нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (20 мл) та промивали водою (20 мл). Після розділення водну фазу промивали за допомогою EtOAc (2×15 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС m/z 358,3 (M+H).

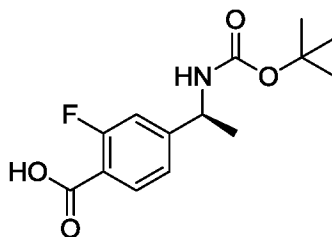
Проміжна сполука 60: (S)-1-(4-((5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл)метил)феніл)етанамін



До розчину (S)-трет-бутил 1-(4-((5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл)метил)феніл)етилкарбамату (168 мг, 0,47 ммоль) у DCM (2 мл) додавали TFA (2 мл, 26 ммоль) повільно при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували та розводили за допомогою DCM (10 мл). Розчин перемішували з 3 еквівалентами MP-карбонатної смоли (3,28 ммоль/г, Biotage) впродовж 1 години при кімнатній температурі. Смолу видаляли за допомогою фільтрації та промивали (2×5 мл) за допомогою DCM. Фільтрат концентрували, та неочищений залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС m/z 258,2 (M+H).

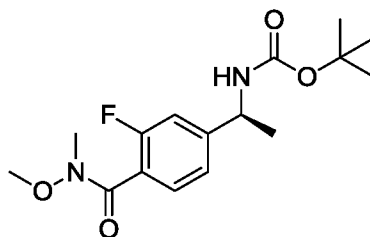
Проміжна сполука 61: (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-фторбензойна кислота



До розчину (S)-4-(1-аміноетил)-2-фторбензойної кислоти (5 г, 22,76 ммоль) у воді (66 мл) та THF (66 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (6,95 г, 31,9 ммоль) та карбонат натрію (5,74 г, 68,3 ммоль). Розчин перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі, потім видаляли THF при зниженому тиску. Водний розчин підкисляли за допомогою 1N розчину HCl до рівня pH 3-4 та екстрагували за допомогою EtOAc (3×60 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням білої твердої речовини (1,94 г, 30,1 % вихід). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

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

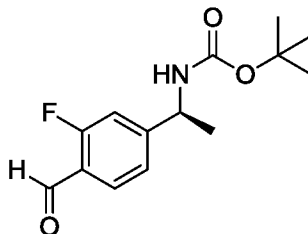
Проміжна сполука 62: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(метокси(метил)-карбамоїл)-феніл)етилкарбамат



Розчин (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-фторбензойної кислоти (1,416 г, 5 ммоль), N, O-диметилгідроксиламінгідрохлориду (732 мг, 7,5 ммоль), HATU (2,85 г, 7,5 ммоль) та DIPEA (3,49 мл, 20 ммоль) у DMF (25 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали водою. Після розділення водну фазу промивали за допомогою EtOAc (2×75 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 12 до 100 %) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(метокси(метил)-карбамоїл)-феніл)етилкарбамат у вигляді білої твердої речовини (1,5 г, 92 % вихід).

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

Проміжна сполука 63: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфеніл)етилкарбамат

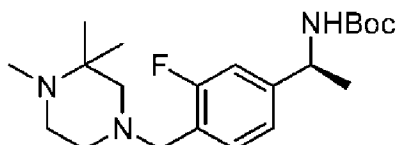


Процедура 1: До охолодженого (0 °C) розчину (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(метокси(метил)карбамоїл)феніл)етилкарбамату (1,175 г, 3,6 ммоль) у THF (36 мл) додавали розчин LAH у THF (1,0M, 18 мл, 18 ммоль) та отриману суміш перемішували при 0 °C впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до припинення виділення газу. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 12 до 100 %) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфеніл)етилкарбамат у вигляді білої твердої речовини (760 мг, 79 % вихід).

Процедура 2: Розчин (S)-трет-бутил 1-(4-бром-3-фторфеніл)етилкарбамату (318 мг, 1 ммоль) у сухому THF (5 мл) охолоджували до -78 °С. Додавали краплинним способом BuLi (2,5M, 840 мкл, 2,1 ммоль) та отриманий розчин перемішували при -78 °С впродовж 1 години. Потім DMF (232 мкл, 3,00 ммоль) додавали однією порцією. Реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин при -78 °С, потім гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 30 хвилин, потім розводили за допомогою EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином. Відділену органічну речовину сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 80 %) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфеніл)етилкарбамат у вигляді білої твердої речовини (70 мг, 26,2 % вихід).

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

Проміжна сполука 64: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етилкарбамат

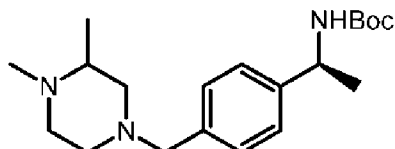


(Загальна процедура А для відновного амінування)

Розчин (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфеніл)етилкарбамату (267 мг, 1 ммоль) та 1,2,2-триметилпіперазиндигідрохлориду (402 мг, 2 ммоль) у THF (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години та обробляли триацетоксиборгідридом натрію (848 мг, 4 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, від 0 до 10 %) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етилкарбамат у вигляді білої твердої речовини (186 мг, 49 % вихід).

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

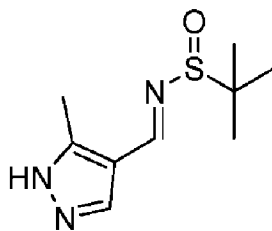
Проміжна сполука 65: трет-бутил (1S)-1-(4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етилкарбамат



Розчин (S)-трет-бутил 1-(4-формилфеніл)етилкарбамату (84,1 мг, 0,337 ммоль) [отримували з (S)-1-(4-бромфеніл)етанаміну, слідує процедурі Hashihayata, Takashi PCT Int. Appl., 2008081910, 10 Jul 2008] та 1,2-диметилпіперазину (86,3 мг, 0,756 ммоль, 2,24 еквівалентів) у THF (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 65 хвилин та обробляли триацетоксиборгідридом натрію (277,2 мг, 1,308 ммоль, 3,88 еквівалентів). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (5×15 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, від 0 до 20 %) давала трет-бутил (1S)-1-(4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етилкарбамат (90,7 мг) з 34,5 % виходом.

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

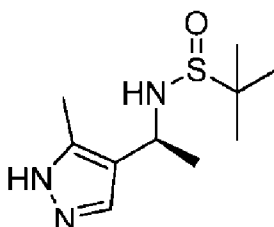
Проміжна сполука 66: (R, E)-2-метил-N-((3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)пропан-2-сульфінамід



3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід (2,03 г, 18,44 ммоль) розчиняли у THF (30 мл) та (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,35, 19,39 ммоль) додавали з наступним додаванням  $Ti(OEt)_4$  (8,41 ммоль, 36,90 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж 18 годин. РХМС показує в основному продукт. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (300 мл), промивали за допомогою 4 % водного розчину NaCl (2×150, 2×50 мл). Об'єднані водні шари повторно екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували. Очищали за допомогою колонкової хроматографії (REDI 80 г, EtOAc/гептан 20-100 % впродовж 33 хвилин 100 % впродовж 7 хвилин) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (2,25 г, 10,55 ммоль).

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

Проміжна сполука 67: (R)-2-метил-N-((S)-1-(3-метил-1H-піразол-4-іл)етил)пропан-2-сульфінамід

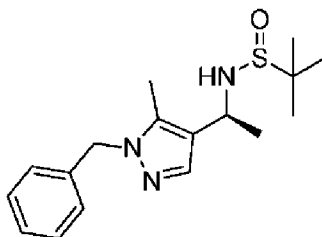


(R,E)-2-метил-N-((3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)пропан-2-сульфінамід (2,25 г, 10,55 ммоль) розчиняли у THF та охолоджували до 0 °C. Метилмагнійбромід (3M, 12,5 мл, 37,5 ммоль) додавали краплинним способом, та отриманий розчин перемішували впродовж 1 години. Льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 15 годин. Додавали ще 2,5 еквіваленти метилмагнійброміду MeMgBr (при 0 °C). Без суттєвих змін РХМС.

Реакційну суміш гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$ , та водний шар промивали за допомогою THF (2x). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (1,79 г, 7,80 ммоль).

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

Проміжна сполука 68: (R)-N-((S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід

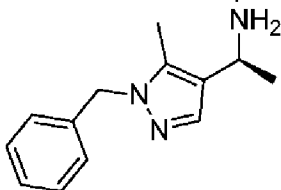


(R)-2-метил-N-((S)-1-(3-метил-1H-піразол-4-іл)етил)пропан-2-сульфінамід (290 мг, 1,26 ммоль) розчиняли у DMF (5 мл) та додавали краплинним способом до розчину  $Cs_2CO_3$  (458 мг, 1,41 ммоль) у DMF (4 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Додавали бензилбромід (216 мг, 1,26 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. РХМС показує в основному продукт з деякою кількістю вихідного піразолу. Додавали ще 0,1 мл  $BnBr$  та 135 мг  $Cs_2CO_3$ . Перемішували ще 24 години при 50 °C. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (300 мл), промивали 4 % водним розчином NaCl (2×150, 2×50 мл). Об'єднані водні шари повторно екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували. Після

хроматографії на силікагелі, EtOAc/гептан 20-80 %, отримували зазначену у заголовку сполуку (суміш регіоізомерів, 150 мг, 0,470 ммоль).

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

5 Проміжна сполука 69: (S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)етанамін-гідрохлорид



(R)-N-((S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід розчиняли у діоксані (5 мл) та додавали 4N розчин HCl у діоксані (1,2 мл, 10 еквів.). Перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Розчинники видаляли та разом упарювали 10 двічі з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Деяку кількість трет-бутилу спостерігали за допомогою ЯМР. Сполука знову піддавали впливу реакційних умов та обробляли з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР суміш регіоізомерів (400 МГц, MeOD) δ 8,00 (с, 0,7H), 7,80 (с, 0,3H), 7,52-6,96 (м, 5H), 5,40 (с, 0,6H), 5,36 (с, 1,4H), 4,47 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 2,34 (с, 2,1H), 2,32 (с, 0,9H), 1,62 (2д, J=6,9 Гц, 3H). МС 216,3 m/z (M+H).

15 Проміжні сполуки у Таблиці 4h отримували за способами, аналогічними описаним для одержання Проміжних сполук 56-69.

Таблиця 4h

Проміжна сполука 70	Проміжна сполука 71	Проміжна сполука 72
Проміжна сполука 73	Проміжна сполука 74	Проміжна сполука 75
Проміжна сполука 76	Проміжна сполука 77	Проміжна сполука 78
Проміжна сполука 79	Проміжна сполука 80	Проміжна сполука 81
Проміжна сполука 82	Проміжна сполука 83	Проміжна сполука 84

Проміжна сполука 85	Проміжна сполука 86	Проміжна сполука 87
Проміжна сполука 88	Проміжна сполука 89	Проміжна сполука 90
Проміжна сполука 91	Проміжна сполука 92	Проміжна сполука 93
Проміжна сполука 94	Проміжна сполука 95	Проміжна сполука 96
Проміжна сполука 97	Проміжна сполука 98	Проміжна сполука 99
Проміжна сполука 100	Проміжна сполука 101	Проміжна сполука 102
Проміжна сполука 103	Проміжна сполука 104	Проміжна сполука 105
Проміжна сполука 106	Проміжна сполука 107	Проміжна сполука 108

Проміжна сполука 109	Проміжна сполука 110	Проміжна сполука 111
Проміжна сполука 112	Проміжна сполука 113	Проміжна сполука 114
Проміжна сполука 115	Проміжна сполука 116	Проміжна сполука 117
Проміжна сполука 118	Проміжна сполука 119	Проміжна сполука 120
Проміжна сполука 121	Проміжна сполука 122	Проміжна сполука 123
Проміжна сполука 124	Проміжна сполука 125	

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4h

Проміжна сполука: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
70: (S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 280,2 (M+H)
71: (S)-трет-бутил 1-(4-бром-3-фторфеніл)етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,51-7,45 (м, 1H), 7,07 (дд, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 1,41 (шир.с, 12H)	MC m/z 317,9 (M+H)
72: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=10,8, 1,9 Гц, 1H), 4,86 (шир.с, 1H), 4,74 (шир.с, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,67-2,29 (м, 8H), 2,25 (с, 3H), 1,51-1,26 (м, 12H)	MC m/z 353,2 (M+H)
73: (S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 252,1 (M+H)
74: (S)-бензил 4-(4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)бензил)-піперазин-1-карбоксилат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,43-7,19 (м, 9H), 5,12 (с, 2H), 4,78 (шир.с, 2H), 3,95-3,20 (м, 6H), 2,43 (шир.с, 4H), 1,43 (шир.с, 12H)	MC m/z 454,3 (M+H)
75: (S)-бензил 4-(4-(1-аміноетил)бензил)піперазин-1-карбоксилат		MC m/z 354,3 (M+H)
76: (1S)-1-(4-((3,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 248,2 (M+H)
77: (S)-трет-бутил 1-(4-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,31-7,20 (м, 4H), 4,78 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,81-2,69 (м, 8H), 2,44 (с, 3H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,43 (шир.с, 12H)	MC m/z 349,4 (M+H)
78: (S)-1-(4-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 248,1 (M+H)
79: (S)-1-(4-((4-трет-бутилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 276,2 (M+H)
80: (S)-1-(4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 262,2 (M+H)
81: (S)-трет-бутил 1-(4-((4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28-7,22 (м, 4H), 4,78 (с, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,88-2,22 (м, 9H), 1,42 (шир.с, 12H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 6H)	MC m/z 363,4 (M+H)
82: (S)-1-(4-((4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 262,2 (M+H)
83: (1S)-1-(4-((3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 248,2 (M+H)
84: (S)-трет-бутил 1-(4-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат		MC m/z 356,2 (M+H)
85: (S)-1-(4-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 255,2 (M+H)

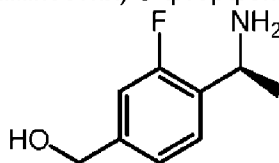


86: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексилкарбамоїл)-феніл)етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,01 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9, 1H), 7,04 (д, J=13,2, 1H), 6,67-6,63(м, 1H), 4,96 (шир.с, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 4,06 (шир.с, 1H), 3,85-3,77 (м, 2H), 3,64 (шир.с, 1H), 1,92-1,74 (м, 4H), 1,73-1,59 (м, 4H), 1,40 (шир.с, 12H)	MC m/z 463,3 (M+H)
87: (S)-4-(1-аміноетил)-2-фтор-N-(4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексил)бензамід		MC m/z 363,2 (M+H)
88: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(4-гідрокси-4-метилциклогексил-карбамоїл)феніл)етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,04 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,3, 1H), 7,05 (дд, J=13,2, 1,7 Гц, 1H), 6,65 (шир.дд, J=12,1, 6,6 Гц, 2H), 4,84 (шир.с, 1H), 4,77 (шир.с, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 4H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,42 (шир.с, 12H), 1,30 (с, 3H)	MC m/z 395,1 (M+H)
89: (S)-4-(1-аміноетил)-2-фтор-N-(4-гідрокси-4-метил-циклогексил)бензамід		MC m/z 295,2 (M+H)
90: трет-бутил (1S)-1-(3-фтор-4-((гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)метил)-феніл)етилкарбамат		MC m/z 376,1 (M-H)
91: (1S)-1-(3-фтор-4-((гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 278,1 (M+H)
92: (S)-1-(4-((4-циклопропіл-піперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 260,2 (M+H)
93: трет-бутил (1S)-1-(4-((дигідро-1H-піридо[1,2-а]піразин-2(6H, 7H, 8H, 9H, 9aH)-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,30-7,20 (м, 4H), 4,78 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,89-2,61 (м, 4H), 2,39-2,21 (м, 2H), 2,10-1,93 (м, 2H), 1,86 (т, J=10,7 Гц, 1H), 1,79-1,68 (м, 1H), 1,62 (шир.с, 2H), 1,43 (шир.с, 13H), 1,32-1,19 (м, 2H)	MC m/z 372,4 (M-H)
94: (1S)-1-(4-((дигідро-1H-піридо[1,2-а]піразин-2(6H, 7H, 8H, 9H, 9aH)-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 274,2 (M+H)
95: трет-бутил (1S)-1-(4-((3-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-8-іл)метил)феніл)-етилкарбамат		MC m/z 361,3 (M+H)
96: (1S)-1-(4-((3-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-8-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 260,2 (M+H)
97: трет-бутил (1S)-1-(4-((8-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-3-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28-7,19 (м, 4H), 4,77 (шир.с, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,03 (шир.с, 2H), 2,55 (дд, J=10,8, 2,9 Гц, 2H), 2,29 (д, J=10,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,93-1,78 (м, 4H), 1,64 (шир.с, 1H), 1,43 (шир.с, 12H)	MC m/z 360,6 (M+H)
98: (1S)-1-(4-((8-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-3-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 260,2 (M+H),

99: трет-бутил (1S)-1-(4-((гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,30-7,21 (м, 4H), 4,78 (шир.с, 1H), 3,61-3,44 (м, 2H), 3,05 (тд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,33-2,19 (м, 2H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,87-1,65 (м, 4H), 1,43 (шир.с, 12H)	MC m/z 361,3 (M+H)
100: (1S)-1-(4-((гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)метил)-феніл)етанамін		MC m/z 260,2 (M+H)
101: (S)-1-[4-(4-Фтор-феноксид)циклогексил]-етиламін		PX-MC m/z 237,4 (M+H) <sup>+</sup> ; RT: 1,08 хвил.
102: (S)-трет-бутил 1-(4-((4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28-7,20 (м, 4H), 4,79 (шир.с, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,91 (шир.д, J=12,1 Гц, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,94 (тд, J=11,8, 2,4 Гц, 2H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,53 (тд, J=12,1, 3,7 Гц, 2H), 1,44-1,42 (м, 12H)	MC m/z 361,8 (M+H)
103: (S)-1-(4-(1-аміноетил)бензил)-N, N-диметилпіперидин-4-амін		MC m/z 262,1 (M+H)
104: трет-бутил (1S)-1-(4-((3,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CD <sub>3</sub> OD) 7,29 (с, 4H), 4,68 (шир.с, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,96-2,88 (м, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 1,69 (т, J=11 Гц, 2H), 1,44 (шир.с, 9H), 1,40 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,5 Гц, 6H);	MC m/z 348,3 (M+H)
105: (S)-трет-бутил 1-(4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7,35-7,25 (м, 4H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,31 (с, 1H), 2,62 (шир.с, 2H), 2,51 (шир.с, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (шир.с, 1H), 1,43 (шир.с, 9H), 1,40 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,07 (с, 6H);	MC m/z 362,3 (M+H)
106: ((S)-трет-бутил 1-(4-((4-циклопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,21-7,16 (м, 4H), 5,23 (с, 1H), 4,72 (шир.с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,58 (шир.с, 4H), 2,38 (шир.с, 4H), 1,57-1,51 (м, 1H), 1,41-1,30 (шир.м, 12H), 0,39-0,33 (м, 4H);	MC m/z 359,8 (M+H)
107: (S)-трет-бутил 1-(4-((трет-бутиламіно)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 1,43 (д, J=5,4 Гц, 6H), 1,18 (с, 4H)	MC m/z 308,2 (M+H) <sup>+</sup>
108: (S)-N-(4-(1-аміноетил)бензил)-2-метилпропан-2-амін		MC m/z 207,2 (M+H) <sup>+</sup>
109: (S)-трет-бутил 1-(4-(трет-бутилкарбамоіл)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,71-7,62 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,80 (шир.с, 2H), 1,46-1,41 (м, 21H)	MC m/z 321,2 (M+H) <sup>+</sup>
110: (S)-4-(1-аміноетил)-N-трет-бутилбензамід гідрохлорид		MC m/z 221,3 (M+H) <sup>+</sup>

111: (S)-трет-бутил 1-(4-(циклогексилкарбамоїл)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,71 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,94-4,59 (м, 2H), 3,97 (ддт, J=10,8, 6,5, 2,9 Гц, 1H), 2,02 (дт, J=12,6, 3,7 Гц, 2H), 1,75 (дп, J=11,8, 3,9 Гц, 2H), 1,66-1,56 (м, 3H), 1,49-1,30 (м, 12H), 1,23 (м, 3H)	MC m/z 347,2 (M+H) <sup>+</sup>
112: (S)-4-(1-аміноетил)-N-циклогексилбензамід гідрохлорид		MC m/z 247,3 (M+H) <sup>+</sup>
113: (S)-трет-бутил 1-(4-(фенілкарбамоїл)феніл)етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,90-7,83 (м, 2H), 7,81-7,62 (м, 3H), 7,49-7,36 (м, 4H), 7,18 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 4,87 (шир.с, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,46 (м, 9H)	MC m/z 340,6 (M+H) <sup>+</sup>
114: (S)-4-(1-аміноетил)-N-фенілбензамід гідрохлорид		MC m/z 241,2 (M+H) <sup>+</sup>
115: (S)-трет-бутил 1-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,33 (кв, J=8,3 Гц, 4H), 4,80 (шир.с, 2H), 3,70 (шир.с, 2H), 3,47-3,22 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 4H), 1,53-1,26 (м, 14H)	MC m/z 333,2 (M+H) <sup>+</sup>
116: (S)-4-(1-аміноетил)феніл(піперидин-1-іл)метанон гідрохлорид		MC m/z 233,2 (M+H) <sup>+</sup>
117: (S)-трет-бутил 1-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,35 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 4,81 (шир.с, 1H), 3,79 (шир.с, 2H), 3,45 (шир.с, 2H), 2,50-2,32 (м, 7H), 1,61 (с, 1H), 1,51-1,29 (м, 12H)	MC m/z 348,2 (M+H) <sup>+</sup>
118: (S)-4-(1-аміноетил)феніл(4-метилпіперазин-1-іл)метанонгідрохлорид		MC m/z 248,2 (M+H) <sup>+</sup>
119: (S)-трет-бутил 1-(4-(піперидин-1-ілметил)феніл)етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,27 (кв, J=7,9 Гц, 4H), 4,80 (шир.с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,60-2,28 (м, 4H), 1,60 (п, J=5,5 Гц, 4H), 1,52-1,31 (м, 15H)	MC m/z 319,0 (M+H) <sup>+</sup>
120: (S)-1-(4-(піперидин-1-ілметил)феніл)етанамін		MC m/z 219,1 (M+H) <sup>+</sup>
121: (S)-трет-бутил 1-(4-(морфолінометил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,48-7,10 (м, 4H), 4,82 (д, J=25,7 Гц, 2H), 3,80-3,62 (м, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,61-2,24 (м, 3H), 1,44 (м, 13H)	MC m/z 321,2 (M+H) <sup>+</sup>
122: (S)-1-(4-(морфолінометил)феніл)-етанамін		MC m/z 220,9 (M+H) <sup>+</sup>
123: (S)-трет-бутил 1-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,39-7,15 (м, 7H), 4,79 (шир.с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,41 (м, 9H), 1,46 (м, 11H)	MC m/z 321,2 (M+H) <sup>+</sup>
124: (S)-1-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етанамін		MC m/z 234,2 (M+H) <sup>+</sup>
125: 4-((S)-1-Аміноетил)-піперидин-1-карбоноївої кислоти бензиловий ефір		PX-MC (M+H)=263,1 RT: 0,91 хвил.,

Проміжна сполука 126: (S)-4-(1-аміноетил)-3-фторфеніл)метанол

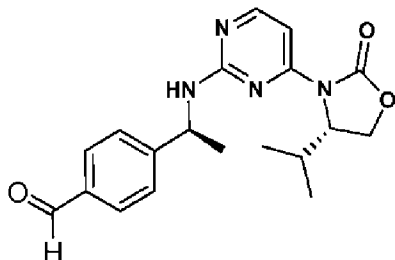


5 До охолодженої (0 °C) суспензії (S)-метил 4-(1-аміноетил)-3-фторбензоатгідрохлориду (0,109 г, 0,468 ммоль) у THF (15 мл) додавали розчин LАN у THF (2,0 М, 1,05 мл, 2,10 ммоль, 4,49 еквівалентів) та отриману суміш перемішували при 0 °C впродовж 2 годин 20 хвилин та при

кімнатній температурі впродовж 2<sup>1/2</sup> годин. Реакційну суміш гасили додаванням суміші Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> декагідрату та Целіту (1:1 по масі) до припинення виділення газу. Реакційну суміш фільтрували, промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували та використовували для наступній реакції без очищення.

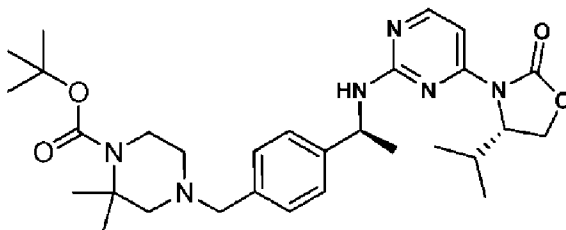
5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=12 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,32 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,42-1,40 (м, 3H).

Проміжна сполука 127: 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензальдегід



10 Розчин (S)-3-(2-((S)-1-(4-(гідроксиметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (285 мг, 0,8 ммоль) та діоксиду марганцю (2,78 г, 32 ммоль, 40 еквівалентів) у DCM (16 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Розчин фільтрували через шар целіту та промивали за допомогою DCM. Відфільтровану речовину концентрували та використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

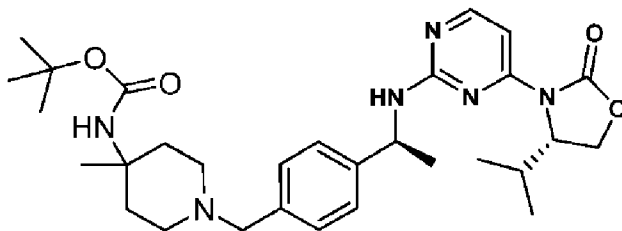
15 Проміжна сполука 128: трет-бутил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилат



До розчину 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензальдегіду (71 мг, 0,2 ммоль) та трет-бутил 2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилату (47,1 мг, 0,22 ммоль) у MeOH (4 мл) додавали оцтову кислоту (14,4 мг, 0,24 ммоль) та 5-етил-2-метилпіридин борановий комплекс (27 мг, 0,2 ммоль, sigma aldrich). Розчин перемішували при 50 °C впродовж 4 годин, потім додавали 5 крапель води. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж додаткових 2 годин, потім розводили за допомогою EtOAc (10 мл) та промивали водою (10 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (MeOH/EtOAc, від 0 до 10 %) з одержанням трет-бутил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини (80 мг, 72,4 % вихід).

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

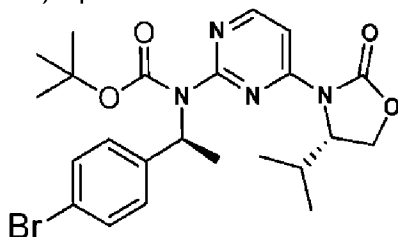
35 Проміжна сполука 129: трет-бутил 1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)-4-метилпіперидин-4-ілкарбамат



Отримували за способом, аналогічним тому, який описаний для одержання Проміжної сполуки 128.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,17 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,26 (шир.с, 4H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,60 (дт,  $J=8,2, 3,1$  Гц, 1H), 4,34-4,19 (м, 3H), 3,47 (шир.с, 2H), 2,54 (шир.с, 2H), 2,26 (шир.с, 2H), 1,95 (шир.с, 3H), 1,60 (шир.с, 2H), 1,53 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,33 (с, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H). МС  $m/z$  553,6 (M+H).

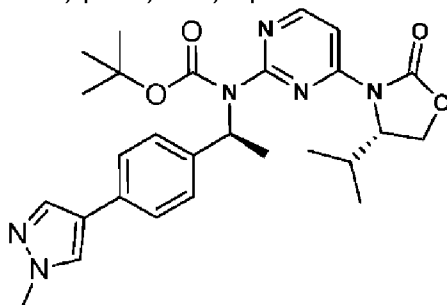
5 Проміжна сполука 130: трет-бутил (S)-1-(4-бромфеніл)етил(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)карбамат



10 До розчину (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (1,62 г, 4 ммоль) у THF (20 мл) додавали ди-трет-бутил дикарбонат (1,31 г, 6 ммоль), DMAP (49 мг, 0,4 ммоль) та DIPEA (1,40 мл, 8 ммоль). Розчин перемішували при 50 °С впродовж 7 днів, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили за допомогою EtOAc (40 мл) та промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 80 %) давала трет-бутил (S)-1-(4-бромфеніл)етил(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)карбамат у вигляді білої твердої речовини (1,03 г, 50,9 % вихід).

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 5,63 (кв,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,63 (дт,  $J=8,0, 3,3$  Гц, 1H), 4,39-4,26 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 1,66 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,30 (с, 9H), 0,84 (д,  $J=7,0$ , 3H), 0,83 (д,  $J=7,0$ , 3H); МС  $m/z$  507,0 (M+H).

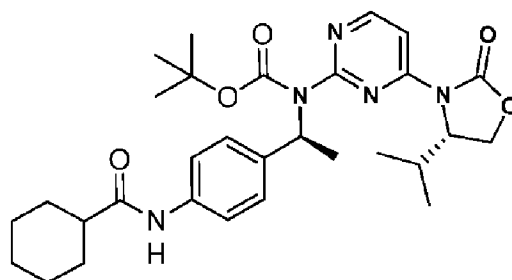
20 Проміжна сполука 131: трет-бутил 4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)карбамат



25 У посудині з мікрохвильовим нагріванням об'ємом 5 мл розчин трет-бутил (S)-1-(4-бромфеніл)етил(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)карбамату (101 мг, 0,2 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (50 мг, 0,24 ммоль), бікарбонату натрію (0,2 мл, 0,4 ммоль, 2 М водний розчин) у діоксані (2 мл) барботували за допомогою  $\text{N}_2$  впродовж 3 хвилин, потім додавали  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{H}_2\text{Cl}_2$  (16 мг, 0,02 ммоль). Закрити пробірку нагрівали до 100 °С впродовж 16 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (10 мл) та промивали водою (10 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc у гептані, від 12 до 100 %) з одержанням білої твердої речовини (50 мг, 49,3 % вихід).

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (с, 4H), 5,71 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,65 (дт,  $J=8,1, 3,2$  Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,50-2,42 (м, 1H), 1,71 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,29 (с, 9H), 0,82 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС  $m/z$  507,1 (M+H).

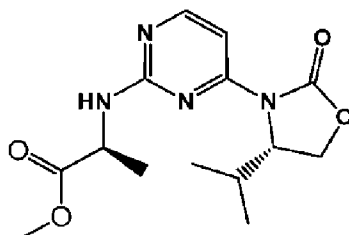
Проміжна сполука 132: трет-бутил (S)-1-(4-(циклогексанкарбоксамідо)-феніл)етил(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)карбамат



У реакційну посудину з мікрохвильовим нагріванням об'ємом 5 мл додавали трет-бутил (S)-1-(4-бромфеніл)етил(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)карбамат (101 мг, 0,2 ммоль), циклогексанкарбоксамід (30 мг, 0,24 ммоль), карбонат цезію (91 мг, 0,28 ммоль), XANTPHOS (7 мг, 0,012 ммоль, strem chemicals) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4 мг, 0,02 ммоль). Посудину закривали, відкачували повітря та продували сухим азотом три рази перед додаванням діоксану (1,6 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 16 годин у масляній бані. Після охолодження реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (10 мл) та промивали водою (10 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc у гептані, від 12 до 100 %) з одержанням білої твердої речовини (65 мг, 58,9 % вихід).

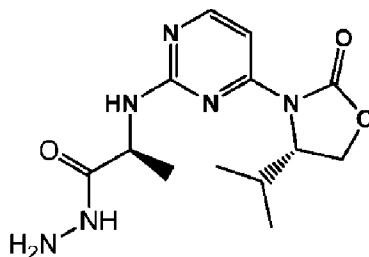
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,13 (шир.с, 1H), 5,66 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (дт, J=8,2, 3,2 Гц, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,20 (тт, J=11,8, 3,5 Гц, 1H), 1,95 (д, J=13,2, 2H), 1,87-1,81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

Проміжна сполука 133: (S)-метил 2-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)пропаноат



До розчину (S)-метил 2-амінопропаноату (270 мг, 2,0 ммоль, 1,2 еквів. у 10 мл DMSO) та (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (430 мг, 1,8 ммоль, 1,0 еквів.) додавали DIPEA (805 мг, 6,23 ммоль, 3,5 еквівалентів) та реакційну суміш нагрівали при 110 °С впродовж 120 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду (40 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×30 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (етилацетат у гептані, 10-80 %) з одержанням (S)-метил 2-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)пропаноату (260 мг, біла тверда речовина) з 47,4 % виходом. РХМС m/z 309,1 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,53 хвилин.

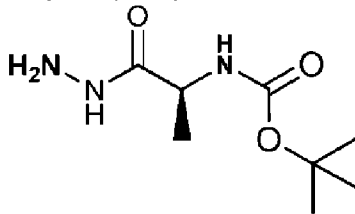
Проміжна сполука 134: (S)-2-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)пропангідразид



До розчину (S)-метил 2-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)пропаноату (120 мг, 0,39 ммоль у 5 мл MeOH) додавали 99 % гідразингідрат, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі (24 години),

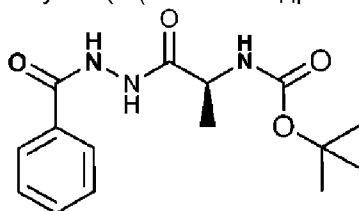
розчинник видаляли з одержанням бажаного продукту (99 мг) з 78 % виходом та використовували на наступній стадії без очищення. РХМС  $m/z$  309,1 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,25 хвилини.

Проміжна сполука 135: (S)-трет-бутил (1-гідразиніл-1-оксопропан-2-іл)карбамат



5 Розчин гідразину (234 мг, 7,31 ммоль, 1,5 еквів. у 8 мл THF) додавали до (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноату (1000 мг, 4,88 ммоль, 1,0 еквів.), суміш перемішували у закритій пробірці та кип'ятили із зворотним холодильником (72 °C) впродовж ночі (18 годин), розчинник видаляли з одержанням бажаного продукту (880 мг, біла тверда речовина) з 84 % виходом.

10 Проміжна сполука 136: (S)-трет-бутил (1-(2-бензоїлгідразиніл)-1-оксопропан-2-іл)карбамат

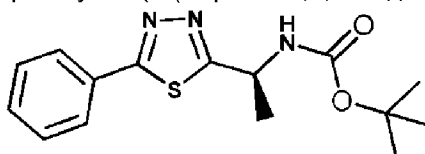


До розчину (S)-трет-бутил (1-гідразиніл-1-оксопропан-2-іл)карбамату (293 мг, 1,44 ммоль, 1,0 еквів. у 3 мл DCM) додавали бензоїлфторид (179 мг, 1,44 ммоль у 2 мл DCM), реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 50 хвилин, розчинник видаляли з одержанням бажаного продукту.

15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89-7,78 (м, 2H), 7,54 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 2H), 5,32 (шир., 1H), 4,45 (шир., 1H), 1,46 (с, 9H).

Проміжна сполука 137: (S)-трет-бутил (1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)карбамат

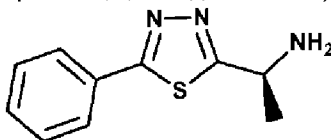


20 До розчину (S)-трет-бутил (1-(2-бензоїлгідразиніл)-1-оксопропан-2-іл)карбамату (155 мг, 0,5 ммоль, 1,0 еквів. у 5 мл THF) додавали реагент Лавессона (36,4 мг, 0,5 ммоль, 1,0 еквів.), реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 3 годин, реакційну суміш фільтрували та розчинник видаляли з одержанням неочищеного продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (етилацетат у гептані, 10-50 %) давала (S)-трет-бутил (1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)карбамат (114,6 мг, біла тверда речовина) з 70,7 % виходом.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,94-7,72 (м, 2H), 7,52-7,26 (м, 3H), 5,59 (шир., 1H), 5,11 (шир., 1H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,34 (с, 9H).

Проміжна сполука 138: (S)-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етанамін

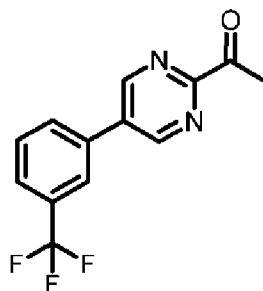


30

До розчину (S)-трет-бутил (1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)карбамату (110 мг, 0,4 ммоль, у 5 мл DCM) додавали 1 мл TFA, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, розчинник видаляли з одержанням бажаного продукту (52 мг) з 66,8 % виходом. РХМС  $m/z$  206,0 (M+H)<sup>+</sup>, RT=0,97 хвилини.

35

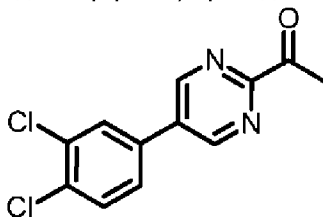
Проміжна сполука 139: 1-(5-(3-(трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етанон



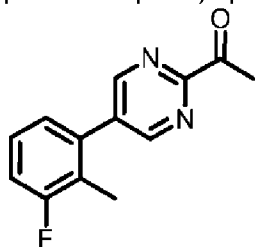
Мутний розчин 1-(5-бромпіримідин-2-іл)етанону (300 мг, 1,49 ммоль), 3-(трифторметил)фенілборонової кислоти (567 мг, 2,98 ммоль),  $K_3PO_4$  (950 мг, 4,48 ммоль), DavePhos ліганду [2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл] (59 мг, 0,15 ммоль) та  $Pd(OAc)_2$  (17 мг, 0,075 ммоль) у 6 мл толуолу нагрівали при 100 °С впродовж 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через Целіт. Фільтрувальний шар промивали за допомогою 30 мл EtOAc. Фільтрат вливали у 20 мл води. Шари розділяли, та водний розчин додатково екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (20 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували безпосередньо на силікагелі. Колонкова хроматографія (10-100 % EtOAc/гептан) давала 0,26 г 1-(5-(3-(трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етанону (V) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. МС  $m/z$  267,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) δ 9,16 (с, 2H), 7,93-7,69 (м, 4H), 2,87 (с, 3H).

Наступні проміжні сполуки отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання Проміжної сполуки 139. З використанням аналітичної колонки для ОФ-ВЕРХ = Inertsil C8, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ форміат амонію, 2 % ACN); В: ACN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5 %-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилини 95 % В; 2,1 хвилини 1 % В.

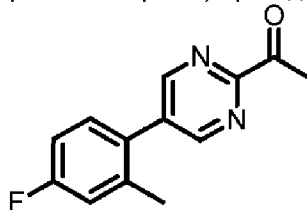
Проміжна сполука 140: 1-(5-(3,4-дихлорфеніл)піримідин-2-іл)етанон



Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t$ =1,17 хвилин. МС  $m/z$  266,9 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 141: 1-(5-(3-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанон

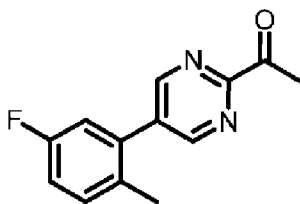


Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t$ =1,07 хвилин. МС  $m/z$  231,1 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 142: 1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанон

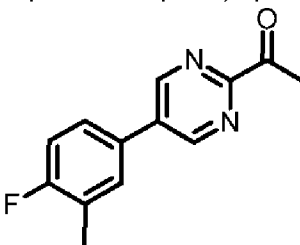


Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t$ =1,18 хвилин. МС  $m/z$  231,1 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 143: 1-(5-(5-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанон

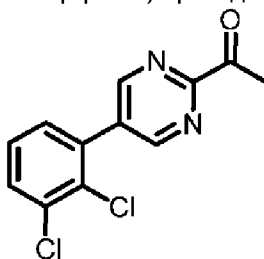




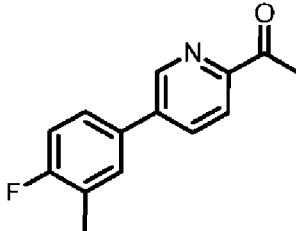
Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,16 хвилин. МС m/z 231,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 144: 1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанон



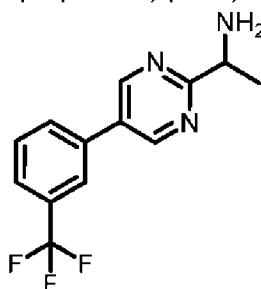
5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (с, 2H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,41 (д, J=2,0 Гц, 3H). Аналіт., °F-ВЕРХ Rt=1,20 хвил., МС m/z 231,0 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 145: 1-(5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин-2-іл)етанон



10 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,15 хвилин. МС m/z 267,9 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 146: 1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етанон.



15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,42-2,36 (м, 3H). Аналіт., °F-ВЕРХ Rt=1,40 хвил. МС m/z 230,8 (M+H)<sup>+</sup>.  
Проміжна сполука 147: 1-(5-(3-(трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етанамін

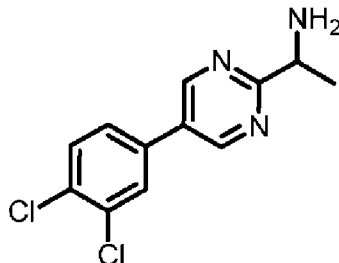


20 1-(5-(3-(Трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етанон (260 мг, 0,977 ммоль), NH<sub>4</sub>OAc (1,13 г, 14,6 ммоль) та NaBH<sub>3</sub>CN (245 мг, 3,91 ммоль) переносили у 8 мл EtOH з міцністю 200 та нагрівали при 120 °С впродовж 5 хвилин у мікрохвильовому апараті. Суміш концентрували до видалення EtOH. Неочищену речовину переносили в 30 мл води + 25 мл EtOAc. Додавали 6N NaOH до досягнення рівня pH водного розчину ~10. Шари розділяли та водний розчин екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл). Об'єднаний органічний шар промивали 25 мл насиченого сольового розчину та сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням 262 мг неочищеного жовтого масла, яке використовували

далі без додаткового очищення. Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,90 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В за 1,70 хвилин; 0,3 хвилини 95 % В; 2,1 хвилини 1 % В). МС m/z 268,1 (M+H)<sup>+</sup>.

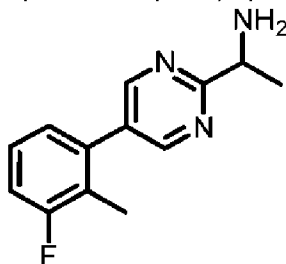
- 5 Наступні проміжні сполуки отримували з використанням способу, аналогічного описаному для одержання Проміжної сполуки 147.

Проміжна сполука 148: 1-(5-(3,4-дихлорфеніл)піримідин-2-іл)етанамін



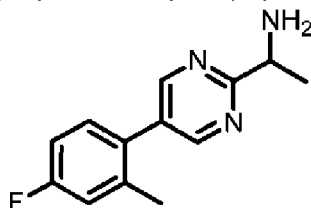
- 10 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,09 хвилин (Градієнт: 2-98 % В за 1,7 хвилин - потік 1 мл/хвил. Елюент А: Вода + 3,75 мМ NH<sub>4</sub>Ac+2 % АСN. Колонка: Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50 °С). МС m/z 268,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 149: 1-(5-(3-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанамін



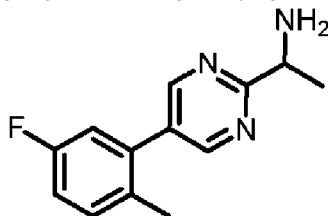
- 15 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,99 хвилин. (Градієнт: 2-98 % В впродовж 1,7 хвилин - потік 1 мл/хвил. Елюент А: Вода + 3,75 мМ NH<sub>4</sub>Ac+2 % АСN. Колонка: Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50 °С). МС m/z 232,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 150: 1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанамін



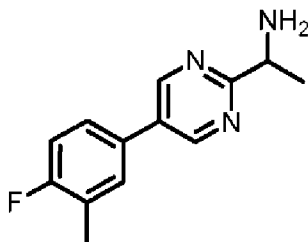
- 20 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,87 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5 %-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В.) МС m/z 231,0 (M).

Проміжна сполука 151: 1-(5-(5-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанамін



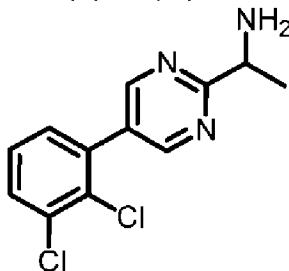
- 25 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,79 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Воду (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 232,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 152: 1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанамін



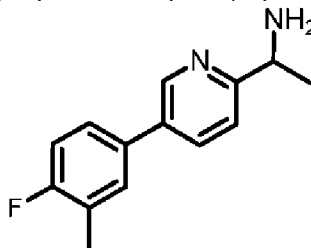
5 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,81 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 231,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 153: 1-(5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин-2-іл)етанамін



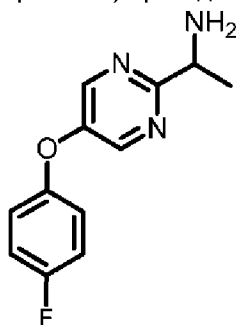
10 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,01 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 269,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 154: 1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етанамін



15 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,92 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 230,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 155: 1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанамін



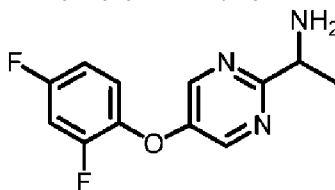
20 Стадія 1: Розчин 1-(5-фторпіримідин-2-іл)етанону (700 мг, 5,0 ммоль) та 4-фторфенолу (616 мг, 5,50 ммоль) у 6 мл DMF обробляли за допомогою карбонату калію (829 мг, 6,0 ммоль) та нагрівали до 50 °С впродовж 3,5 годин. Реакційну суміш вливали у 20 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (2×20 мл). Органічні речовини промивали водою, насиченим сольовим розчином, по 20 мл кожен, та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Суміш фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія (10-100 % EtOAc/гептан) давала 295 мг (25 %) 1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанону у вигляді білої твердої речовини, що використовували безпосередньо на наступній стадії. МС m/z 233,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (с, 2H), 7,23-7,07 (м, 4H), 2,78 (с, 3H).

25

Стадія 2: 1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанон (290 мг, 1,25 ммоль),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (1,9 г, 24,6 ммоль) та  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (314 мг, 5,00 ммоль) переносили у 20 мл  $\text{EtOH}$  з міцністю 200 та нагрівали при  $130^\circ\text{C}$  впродовж 3 хвилин у мікрохвильовому апараті. Суміш концентрували для видалення  $\text{EtOH}$ . Неочищену речовину переносили в 30 мл води + 25 мл  $\text{EtOAc}$ . Додавали 6N  $\text{NaOH}$  до досягнення рівня pH водного розчину  $\sim 10$ . Шари розділяли та екстрагували водний розчин за допомогою  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Об'єднаний органічний шар промивали 25 мл насиченого сольового розчину та сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням 275 мг неочищеного масла рудувато-коричневого кольору, яке використовували далі без додаткового очищення. Основний продукт Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t=1,26$  хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки =  $50^\circ\text{C}$ . Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 %  $\text{ACN}$ ); В:  $\text{ACN}$ . Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС  $m/z$  234,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

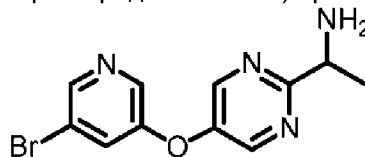
Наступні проміжні сполуки отримували з використанням способу, аналогічного описаному для одержання Проміжної сполуки 155.

Проміжна сполука 156: 1-(5-(2,4-дифторфенокси)піримідин-2-іл)етанамін



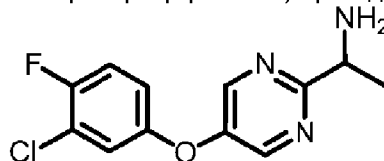
Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t=0,81$  хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки =  $50^\circ\text{C}$ . Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 %  $\text{ACN}$ ); В:  $\text{ACN}$ . Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5 %-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС  $m/z$  252,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 157: 1-(5-(5-бромпіридин-3-ілокси)піримідин-2-іл)етанамін



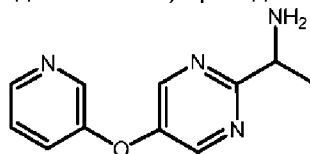
Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t=1,29$  хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки =  $50^\circ\text{C}$ . Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 %  $\text{ACN}$ ); В:  $\text{ACN}$ . Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС  $m/z$  297,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 158: 1-(5-(3-хлор-4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанамін



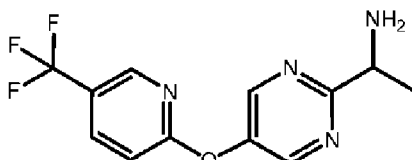
Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t=1,40$  хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки =  $50^\circ\text{C}$ . Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 %  $\text{ACN}$ ); В:  $\text{ACN}$ . Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС  $m/z$  268,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 159: 1-(5-(піридин-3-ілокси)піримідин-2-іл)етанамін



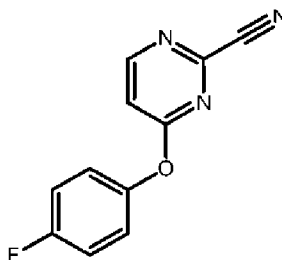
Анал. ОФ-ВЕРХ  $R_t=1,21$  хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки =  $50^\circ\text{C}$ . Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 %  $\text{ACN}$ ); В:  $\text{ACN}$ . Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС  $m/z$  218,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 160: 1-(5-(5-(трифторметил)піридин-2-ілокси)піримідин-2-іл)етанамін



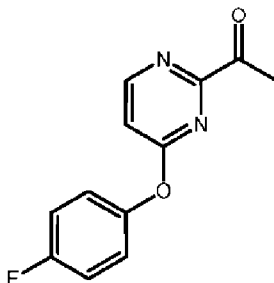
Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,16 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 285,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 161: 4-(4-фторфенокси)піримідин-2-карбонітрил



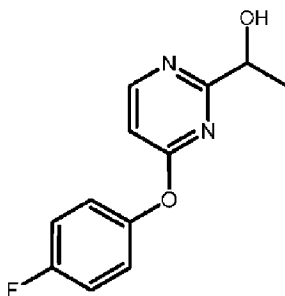
Розчин 4-хлорпіримідин-2-карбонітрилу (0,63 г, 4,51 ммоль) та 4-фторфенолу (0,51 г, 4,51 ммоль) у 5 мл DMF охолоджували до 0 °С у атмосфері N<sub>2</sub>. Повільно додавали NaH (0,217 г 60 % суспензії, 5,42 ммоль). Спостерігали виділення тепла при барботуванні. Внутрішню температуру підтримували нижче 5 °С. Через 15 хвилин охолоджуючу баню видаляли. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували 1 годину. Реакційну суміш розводили водою (40 мл) та екстрагували за допомогою (3×25 мл) EtOAc. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, по 40 мл кожного. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували на силікагелі у вакуумі. Колонкова хроматографія (EtOAc/гептан, 10-100 % градієнт) давала 0,72 г (74 %) (4-фторфенокси)піримідин-2-карбонітрилу у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору. Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,38 хвилин, Градієнт: 2-98 % В впродовж 1,7 хвилин - потік 1 мл/хвил. Елюент А: Вода + 3,75 мМ NH<sub>4</sub>Ac+2 % АСN. Колонка: Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50 °С. МС m/z 216,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 162: 1-(4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанол



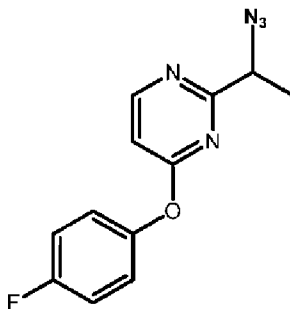
4-(4-фторфенокси)піримідин-2-карбонітрил (450 мг, 2,09 ммоль) суспендували у 12 мл безводного розчину ефіру у атмосфері N<sub>2</sub>. Посудину охолоджували до 0 °С. Додавали MeMgBr (3,1 мл 1,0 М розчину у бутиловому ефірі, 3,10 ммоль) впродовж 5 хвилин. Жовто-зелену суспензію перемішували 30 хвилин, потім гасили 50 мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Рівень рН доводили до ~6 за допомогою концентрованої HCl. Суміш екстрагували за допомогою (2×40 мл) EtOAc. Промивали органічні речовини 30 мл насиченого сольового розчину та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія (10-100 % EtOAc у гептані) давала 157 мг (32 %) 1-(4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанолу у вигляді жовтого масла. Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,44 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 233,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 163: 1-(4-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етанол



1-(4-(4-фторфеноксипіримідин-2-іл)етанол (0,150 г, 0,646 ммоль) переносили у 2,5 мл суміші 4:1 MeOH:DCM та охолоджували до 0 °С. Додавали NaBH<sub>4</sub> (49 мг, 1,30 ммоль). Спостерігали шипіння. Через 10 хвилин охолоджуючу баню видаляли та реакційну суміш перемішували 1 годину. Розчинник видаляли у вакуумі. Білий залишок переносили у 10 мл води та екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Промивали органічні речовини 10 мл насиченого сольового розчину. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрували та концентрували з одержанням 143 мг (95 %) 1-(4-(4-фторфеноксипіримідин-2-іл)етанолу у вигляді безбарвного масла. Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,38 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 % ACN); В: ACN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 235,1 (M+H)<sup>+</sup>.

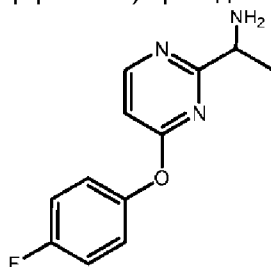
Проміжна сполука 164: 2-(1-азидоетил)-4-(4-фторфеноксипіримідин



У атмосфері N<sub>2</sub> 1-(4-(4-фторфеноксипіримідин-2-іл)етанол (140 мг, 0,598 ммоль) розчиняли у 3 мл безводного DCM. Додавали триетиламін (0,175 мл, 1,26 ммоль) та суміш охолоджували до 0 °С. Додавали MsCl (0,070 мл, 0,897 ммоль) та суміш перемішували 15 хвилин. Підтримуючи температуру при 0 °С, DCM розчинник видаляли у потоці N<sub>2</sub>. Залишок переносили у 2 мл сухого DMF. Додавали NaN<sub>3</sub> (78 мг, 1,19 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Суміш вливали у 20 мл води та екстрагували за допомогою 20 мл EtOAc. Органічний шар промивали 20 мл насиченого сольового розчину та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрували та концентрували з одержанням 120 мг (77 %) 2-(1-азидоетил)-4-(4-фторфеноксипіримідину у вигляді жовтого масла.

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

Проміжна сполука 165: 1-(4-(4-фторфеноксипіримідин-2-іл)етанамін

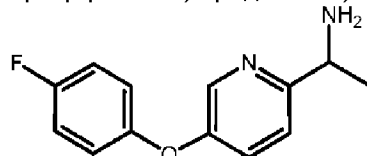


2-(1-азидоетил)-4-(4-фторфеноксипіримідин (120 мг, 0,463 ммоль) розчиняли у 2 мл чистого EtOH. Додавали 24,6 мг (0,023 ммоль) каталізатору 10 % паладій на вуглеці. При інтенсивному перемішуванні з реакційної посудини відкачували повітря та продували 3 рази за допомогою H<sub>2</sub>. Реакційна посудина була оснащена балоном з H<sub>2</sub>, та суміш перемішували впродовж 2 годин. Суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі з одержанням 75 мг (69 %) 1-(4-(4-фторфеноксипіримідин-2-іл)етанаміну у вигляді коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,13-6,92 (м, 4H), 6,59 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,00 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 1,34-1,30

(м, 3Н). Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,18 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 234,2 (M+H)<sup>+</sup>.

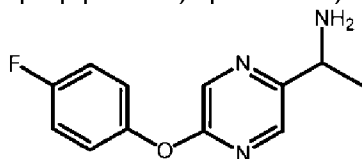
5 Наступні проміжні сполуки отримували з використанням способів, аналогічних описаним для одержання Проміжних сполук 161-165.

Проміжна сполука 166: 1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етанамін



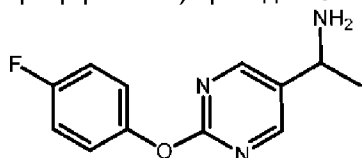
10 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=0,91 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В.) МС m/z 233,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 167: 1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)етанамін



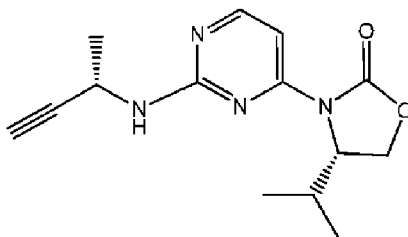
15 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,39 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил... Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 217,1 (Основний фрагмент + H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 168: 1-(2-(4-фторфенокси)піримідин-5-іл)етанамін



20 Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=1,20 хвилин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50 °С. Елюенти = А: Вода (5 мМ Амоній форміат, 2 % АСN); В: АСN. Швидкість потоку = 2 мл/хвил. Градієнт = 0 хвилин 5 % В; 5-95 % В впродовж 1,70 хвилин; 0,3 хвилин 95 % В; 2,1 хвилин 1 % В). МС m/z 233,9 (M+H)<sup>+</sup>.

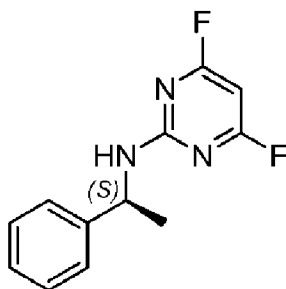
25 Проміжна сполука 169: (S)-4-Ізопропіл-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-ініламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-он



30 До розчину сполуки (S)-3-(2-Хлор-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону (1,03 г, 4,3 ммоль) у DMSO (12 мл) додавали метил-проп-2-ініламін, сіль HCl (450 мг, 4,3 ммоль) та діізопропілетиламін (2,2 мл, 12,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (50 мл) та промивали водою (25 мл) та насиченим сольовим розчином (25 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 75 %), яка давала (S)-4-Ізопропіл-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-ініламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-он (360 мг) з 31 % виходом.

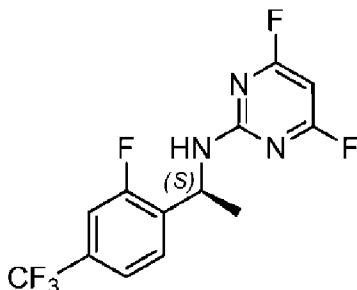
35 РХ-МС m/z: 275,1 (M-Вос)<sup>+</sup>; RT: 1,33 хвилин.

Проміжна сполука 170: (S)-4,6-дифтор-N-(1-фенілетил)піримідин-2-амін



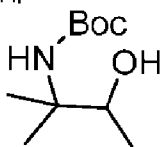
Розчин 2,4,6-трифторпіримідину (128,4 мг, 0,96 ммоль) та ізопропілетиламіну (0,50 мл, 2,9 ммоль, 3 еквіваленти) у діоксані (5 мл) охолоджували до 0 °С за допомогою льодяної бані. Через 30 хвилин льодяну баню видаляли та реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш концентрували до світло-коричневого масла та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 100 %) з одержанням (S)-4,6-дифтор-N-(1-фенілетил)піримідин-2-аміну (151,2 мг, біла тверда речовина) з 45 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,40 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,08 (кв, J=6,91 Гц, 1H), 1,52 (д, J=7,04 Гц, 3H); РХ-МС m/z: 236,1 (M+H)<sup>+</sup>; Rt: 0,95 хвилин.

Проміжна сполука 171: (S)-4,6-дифтор-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)-феніл)етил)піримідин-2-амін



Проміжну сполуку 171 отримували за способом, аналогічним описаному для одержання Проміжної сполуки 170. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,58 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,34-7,48 (м, 2H), 5,84 (шир.с, 1H), 5,35 (кв, J=6,91 Гц, 1H), 1,54 (д, J=7,04 Гц, 3H). МС m/z: 321,9 (M+H)<sup>+</sup>; Rt: 1,11 хвилин.

Проміжна сполука 172: трет-бутил 3-гідрокси-2-метилбутан-2-ілкарбамат



Стадія 1: Одержання трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-ілкарбамату

2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилпропанову кислоту (6,62 г, 32,6 ммоль), O,N-диметилгідроксиламіногідрохлорид (3,50 г, 35,8 ммоль) та HATU (14,86 г, 39,1 ммоль) об'єднували у DMF (100 мл). До цього розчину додавали основу Хюніга (17,07 мл, 98 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі (17 годин). Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі та залишок розводили за допомогою EtOAc (300 мл) та промивали водою (2×80 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10-50 відсотків EtOAc-Гексан) до одержання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (6,36 г). РХМС m/z 247,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,61 хвилин.

Стадія 2: Одержання трет-бутил 2-метил-3-оксобутан-2-ілкарбамату

До розчину трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-ілкарбамату (4,26 г, 17,30 ммоль) у THF (100 мл) при -70 °С додавали краплинним способом метиллітій (32,4 мл, 51,9 ммоль). Холодну баню заміняли банею з температурою -40 °С та реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин. Потім обережно додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) для гасіння реакційної суміші. Реакційну суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури та розводили за допомогою EtOAc (100 мл) та водою (50 мл). Фази розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні речовини потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою

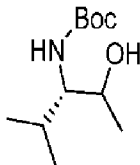


флеш-хроматографії на силікагелі (10-50 % EtOAc-Гексан) з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (2,36 г). PXMC  $m/z$  224,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,7 хвилин.

Стадія 3: Одержання трет-бутил 3-гідрокси-2-метилбутан-2-ілкарбамату

До розчину трет-бутил 2-метил-3-оксобутан-2-ілкарбамату (2,36 г, 11,73 ммоль) у MeOH (30 мл) при 0 °C додавали порціями NaBH<sub>4</sub> (0,887 г, 23,45 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли та реакційну суміш перемішували впродовж 1 години. Потім обережно додавали розчин HCl (1 M, 0,2 мл) для гасіння реакційної суміші. Реакційну суміш потім концентрували та розводили за допомогою EtOAc (50 мл) та водою (10 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×20 мл). Об'єднані органічні речовини потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10-50 % EtOAc-Гексан) з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (2,12 г). PXMC  $m/z$  204,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,69 хвилин.

Проміжна сполука 173: трет-бутил ((3S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)карбамат



15 Стадія 1: Одержання трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-ілкарбамату

До розчину (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанової кислоти (5,86 г, 27,0 ммоль) у DCM (100 мл) при 0 °C додавали порціями ди(1H-імідазол-1-іл)метанон (4,81 г, 29,7 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли та реакційну суміш перемішували при 20 °C впродовж 30 хвилин. Потім додавали O,N-диметилгідроксиламінігдрохлорид (3,16 г, 32,4 ммоль) з наступним повільним додаванням триетиламіну (3,28 г, 32,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C впродовж ночі (18 годин) та розводили за допомогою DCM (200 мл) та промивали за допомогою HCl (1 M, 2×50 мл) та насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл), H<sub>2</sub>O (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічну речовину потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (6,61 г). PXMC  $m/z$  261,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,77 хвилин.

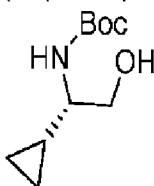
Стадія 2: Одержання (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопентан-3-ілкарбамат

До розчину (S)-трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-ілкарбамату (4,23 г, 16,25 ммоль) у THF (100 мл) при -70 °C додавали краплинним способом метиллітій (1,071 г, 48,7 ммоль). Охолоджуючу баню, замінену банею з температурою -40 °C (MeCN у сухому льоді), видаляли, та реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин. Потім обережно додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) для гасіння реакційної суміші. Реакційну суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури та розводили за допомогою EtOAc (100 мл) та води (50 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні речовини потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10-50 % EtOAc-Гексан) з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (3,01 г). PXMC  $m/z$  238,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,78 хвилин.

Стадія 3: Одержання трет-бутил 3-гідрокси-2-метилбутан-2-ілкарбамату

До розчину (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопентан-3-ілкарбамату (2,65 г, 12,31 ммоль) у MeOH (30 мл) при 0 °C додавали порціями NaBH<sub>4</sub> (0,931 г, 24,62 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли та реакційну суміш перемішували впродовж 1 години. Потім обережно додавали розчин HCl (1 M, 0,3 мл) для гасіння реакційної суміші. Реакційну суміш потім концентрували та розводили за допомогою EtOAc (50 мл) та води (10 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×20 мл). Об'єднані органічні речовини потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10-50 % EtOAc-Гексан) з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (2,05 г). PXMC  $m/z$  240,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,69 хвилин.

Проміжна сполука 174: (S)-трет-бутил (1-циклопропіл-2-гідроксиетил)карбамат



50

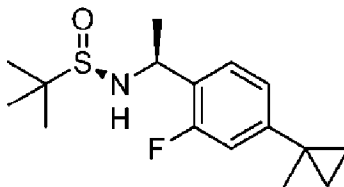
Стадія 1: Одержання трет-бутил 1-(метокси(метил)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-ілкарбамату

До (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-циклопропілоцтової кислоти (5,01 г, 23,28 ммоль) у MeOH (50 мл) додавали краплинним способом триметилсилілдіазометан (18,62 мл, 37,2 ммоль) поки не припинялося виділення пухирців. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та гасили краплями HOAc (0,1 мл). Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-рудувато-коричневого масла (5,35 г). РХМС  $m/z$  252,1 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,77 хвилин.

Стадія 2: Одержання (S)-трет-бутил (1-циклопропіл-2-гідроксиетил)карбамату

До розчину (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-циклопропілацетату (5,35 г, 23,33 ммоль) у Et<sub>2</sub>O (100 мл) додавали LiBH<sub>4</sub> (0,762 г, 35,0 ммоль), з наступним додаванням краплинним способом метанолу (1,420 мл, 35,0 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником при 40 °C впродовж години. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °C та гасили за допомогою HCl (1 M) до рівня pH=2 для водного шару. Фази розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×100 мл). Органічну речовину потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску з одержанням кінцевого неочищеного продукту (4,16 г). РХМС  $m/z$  224,1 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,62 хвилин.

Проміжна сполука 175: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)-феніл)-етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



20

Стадія 1

У висушену у печі круглодонну колбу з магнітною мішалкою додавали 4-бром-2-фторбензальдегід (5 г, 24,6 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,28 г, 27,1 ммоль) та DCE (49 мл). До цієї суміші потім додавали сульфат міді (II) (5,90 г, 36,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у попередньо нагрітій масляній бані до 55 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, тверді речовини промивали за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фільтрат концентрували з одержанням в'язкого жовтого масла (R,E)-N-(4-бром-2-фторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (7,73 г, 25,2 ммоль, 103 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (с, 9H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,87 (т, J=7,87 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H). РХМС  $m/z$  307,9 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,01 хвил.

30

Стадія 2

До розчину (R,E)-N-(4-бром-2-фторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (7,73 г, 25,2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (252 мл), охолодженого до 0 °C (вода/льодяна баня) під азотом, додавали 3M розчин метилмагнійброміду (33,7 мл, 101 ммоль) у Et<sub>2</sub>O. Реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 30 хвилин при 0 °C, потім поступово залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім гасили шляхом повільного додавання насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 40 до 100 %) давала (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (4,93 г, 15,3 ммоль, 60 % вихід) у вигляді білої кристалічної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,56 (д, J=6,70 Гц, 3H), 3,34 (шир.с, 1H), 4,77-4,87 (м, 1H), 7,19-7,31 (м, 3H). РХМС  $m/z$  324,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,90 хвил.

45

Стадія 3

У посудину з мікрохвильовим нагріванням з магнітною мішалкою додавали (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1 г, 3,10 ммоль), пінаколіновий ефір ізопропенілборонової кислоти (1,51 мл, 8,07 ммоль), DME (8 мл), карбонат натрію (7,76 мл, 15,5 ммоль) (2,0 M водний розчин) та PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> адукт (0,127 г, 0,155 ммоль). Посудину накривали кришкою та нагрівали мікрохвильовим випромінюванням впродовж 20 хвилин при 100 °C. Реакційну суміш розводили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 50 до 100 %) давала (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(проп-1-ен-2-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (830 мг, 2,93 ммоль, 94 % вихід) у

55

вигляді блідо-коричневої кристалічної речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  1,08-1,11 (м, 9H), 1,47 (д,  $J=6,80$  Гц, 3H), 2,09 (д,  $J=0,54$  Гц, 3H), 4,61-4,71 (м, 1H), 5,14 (т,  $J=1,32$  Гц, 1H), 5,43 (д,  $J=5,58$  Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H). РХМС  $m/z$  284,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,93 хвил.

## 5 Стадія 4

У круглодонну колбу, що містить (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(проп-1-ен-2-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,37 г, 1,31 ммоль) у DCE (13 мл) при 0 °C додавали у атмосфері аргону діетилцинк (1,0М розчин у гексані) (13,1 мл, 13,1 ммоль) з наступним додаванням краплинним способом хлоридметану (0,95 мл, 13,1 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C після чого додавали другу порцію діетилцинку (1,0М розчин в гексані) (13,1 мл, 13,1 ммоль) з наступним додаванням хлоридметану (0,95 мл, 13,1 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували 18 годин у атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C у льодяній бані та у холодну реакційну суміш повільно додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl. Водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 20 до 100 %) давала білий кристалічний (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (89 мг, 0,299 ммоль, 22,92 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,75-0,79 (м, 2H), 0,85-0,90 (м, 2H), 1,20 (с, 9H), 1,55 (с, 3H), 1,57 (д,  $J=6,80$  Гц, 1H), 3,34 (д,  $J=5,23$  Гц, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 6,90 (дд,  $J=12,30, 1,74$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J=8,05, 1,78$  Гц, 1H), 7,22 (т,  $J=7,97$  Гц, 1H). РХМС  $m/z$  298,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,01 хвилин.

Проміжні сполуки у Таблиці 4к отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки 175.

25

Таблиця 4к

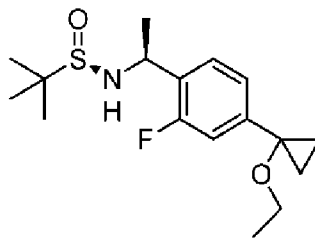
Проміжна сполука 176	Проміжна сполука 177

Таблиця 4м

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4к

Проміжна сполука: назва	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц) $\delta$ м.д.	РХМС
176: (R)-2-метил-N-((S)-1-(6-(1-метилциклопропіл)піридин-3-іл)етил)пропан-2-сульфінамід		МС $m/z$ 282,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,48 хвил.
177: (R)-2-метил-N-((S)-1-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)етил)пропан-2-сульфінамід	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,71-0,76 (м, 2H), 0,85-0,89 (м, 2H), 1,20-1,22 (м, 9H), 1,41 (с, 3H), 1,53 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 3,29 (д, $J=3,57$ Гц, 1H), 4,50-4,57 (м, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,23 (с, 2H)	МС $m/z$ 280,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,98 хвил.

Проміжна сполука 178: (R)-N-((S)-1-(4-(1-етоксициклопропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



## Стадія 1

У посудину з мікрохвильовим нагріванням з магнітною мішалкою додавали (R)-N-((S)-1-(4-  
 5 бром-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (500 мг, 1,55 ммоль) з наступним  
 додаванням трибутил(1-етоксивініл)олова (1,12 г, 3,10 ммоль), триетиламіну (0,65 мл, 4,65  
 ммоль) та PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> адукту (63 мг, 0,078 ммоль). До твердих речовин додавали толуол  
 (10 мл). Посудину накривали кришкою та нагрівали у попередньо нагрітій піщаній ванні при 100  
 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш переносили на колонку з силікагелем. Колонкова  
 10 хроматографія на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, від 0 до 10 % з 1 % NH<sub>4</sub>OH буфером) давала (R)-N-  
 ((S)-1-(4-(1-етоксивініл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (498 мг, 1,59 ммоль,  
 102 % вихід) у вигляді коричневого в'язкого масла, яке кристалізувалося при стоянні. <sup>1</sup>H ЯМР  
 (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,43 (т, J=6,97 Гц, 3H), 1,58 (д, J=6,75 Гц, 3H), 3,35 (д, J=4,74 Гц,  
 1H), 3,92 (кв, J=6,96 Гц, 2H), 4,23 (д, J=2,79 Гц, 1H), 4,65 (д, J=2,79 Гц, 1H), 4,79-4,89 (м, 1H),  
 7,16-7,20 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,39 (дд, J=8,07, 1,66 Гц, 1H).

## Стадія 2

У круглодонну колбу, що містить (R)-N-((S)-1-(4-(1-етоксивініл)-2-фторфеніл)етил)-2-  
 метилпропан-2-сульфінамід (0,49 г, 1,56 ммоль) та хлоридметан (1,14 мл, 15,6 ммоль) у  
 толуолі (15 мл) при 0 °C у атмосфері аргону додавали діетилцинк (1,0М розчин у гексані) (15,6  
 20 мл, 15,6 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та  
 перемішували впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C у льодяній бані та у  
 холодну реакційну суміш повільно додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl. Водну суміш  
 екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим  
 25 сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова  
 хроматографія на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, від 0 до 10 %) давала (R)-N-((S)-1-(4-(1-  
 етоксциклопропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (145 мг, 0,44 ммоль, 28 %  
 вихід) у вигляді в'язкого коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93-0,99 (м, 2H), 1,14-  
 1,20 (м, 3H), 1,21 (с, 9H), 1,22-1,27 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 4H), 3,35 (д, J=4,98 Гц, 1H), 3,45 (кв,  
 J=7,07 Гц, 2H), 4,77-4,87 (м, 1H), 6,98 (дд, J=7,58, 1,43 Гц, 3H), 7,00-7,03 (м, 4H), 7,28-7,32 (м,  
 1H). РХ-МС m/z: 328,1 (M+H)<sup>+</sup>; Rt: 0,95 хвилин.

30 Проміжну сполуку у Таблиці 4n отримували за способом, аналогічним тому, що описаний  
 для одержання Проміжної сполуки 178.

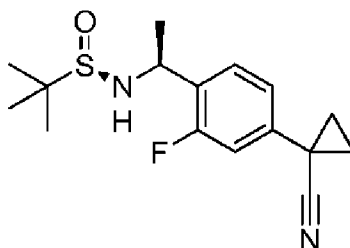
Таблиця 4n

Проміжна сполука 179	Проміжна сполука 180	Проміжна сполука 181

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС  
для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4н

Проміжна сполука: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
179: (R)-N-((S)-1-(2,5-дифтор-4-ізопропілфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід		МС m/z 304,2 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,04 хвил.
180: (R)-N-((S)-1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід		МС m/z 340,1, 342,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,96 хвил.
181: (R)-N-((S)-1-(6-(1-етоксициклопропіл)піридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід		МС m/z 311,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,52 хвил.

Проміжна сполука 182: (R)-N-((S)-1-(4-(1-ціаноциклопропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



5

#### Стадія 1

У посудину з мікрохвильовим нагріванням з магнітною мішалкою додавали (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (300 мг, 0,93 ммоль), пінаколіновий ефір 4-ізоксазолборонової кислоти (218 мг, 1,12 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> адукт (76 мг, 0,09 ммоль), фторид калію (2,7 мл, 1,0 М розчин у воді, 2,79 ммоль) та у кінці DMSO (9 мл). Реакційну суміш дегазували за допомогою азоту, що пухириться, (3 хвилини) та посудину накривали кришкою та нагрівали у попередньо нагрітій масляній бані при 130 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш розводили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 40 до 100 %) давала (R)-N-((S)-1-(4-(ціанометил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (136 мг, 0,48 ммоль, 52 % вихід) у вигляді в'язкого коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (с, 9H), 1,57 (д, J=6,80 Гц, 3H), 3,39 (д, J=4,35 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 4,81-4,88 (м, 1H), 7,04 (д, J=10,66 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,97 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,73 Гц, 1H). РХМС m/z 283,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,72 хвил.

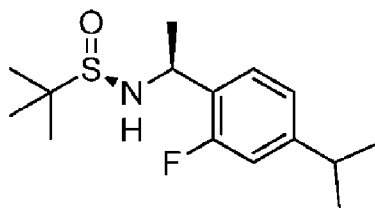
20

#### Стадія 2

У сцинтиляційну посудину, що містить (R)-N-((S)-1-(4-(ціанометил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (86 мг, 0,31 ммоль) та магнітну мішалку, додавали толуол (2 мл). До цієї суміші потім додавали тетрабутиламонійбромід (19 мг, 0,06 ммоль) з наступним додаванням NaOH (1,52 мл, 1,0 М розчин (водний), 1,52 ммоль) та 1,2-диброметан (0,11 мл, 1,22 ммоль). Посудину накривали кришкою та реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Після цього додавали 1,2-диброметан (0,11 мл, 1,22 ммоль) та тетрабутиламонійбромід (19 мг, 0,06 ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися ще 18 годин. Третю порцію 1,2-диброметану (0,11 мл, 1,22 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали до 50 °С ще 18 годин у попередньо нагрітому алюмінієвому лотку. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні речовини об'єднували та двічі промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Неочищену речовину пропускали через невеликий шар силікагелю з використанням суміші 10 % MeOH:90 % DCM для елюювання продукту. Розчин концентрували з одержанням в'язкого помаранчевого масла (R)-N-((S)-1-(4-(1-ціаноциклопропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (23 мг, 0,08 ммоль, 24 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,38-1,44 (м, 2H), 1,56 (д, J=6,75 Гц, 3H), 1,73-1,79 (м, 2H), 3,37 (д, J=4,45 Гц, 1H), 4,78-4,88 (м, 1H), 6,94 (дд, J=11,35, 1,91 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,07, 1,91 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,90 Гц, 1H). РХМС m/z 309,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 хвил.

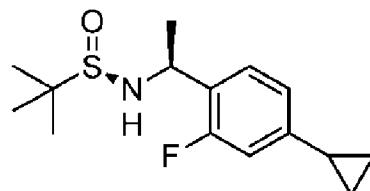
35

Проміжна сполука 183: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-ізопропілфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



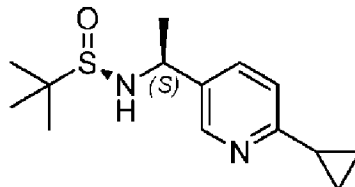
У круглодонну колбу, що містить (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(проп-1-ен-2-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (204 мг, 0,72 ммоль) та магнітну мішалку, додавали MeOH (7,2 мл). До цього розчину додавали паладій на вуглеці (77 мг, 10 %, 0,07 ммоль) у MeOH (1 мл). Вводили атмосферу водню та отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, у цей час додавали додаткову кількість паладію на вуглеці (300 мг) у MeOH (5 мл). Знову вводили атмосферу водню та реакційну суміш залишали перемішуватися ще 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шприцевий фільтр та концентрували з одержанням світло-коричневого в'язкого масла (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-ізопропілфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (149 мг, 0,52 ммоль, 73 % вихід) яке кристалізувалося при стоянні.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (с, 9H), 1,24 (д,  $J=5,87$  Гц, 6H), 1,58 (д,  $J=6,70$  Гц, 3H), 2,89 (дт,  $J=13,79, 6,90$  Гц, 1H), 3,35 (д,  $J=5,04$  Гц, 1H), 4,76-4,85 (м, 1H), 6,90 (дд,  $J=12,03, 1,52$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J=7,90, 1,54$  Гц, 1H), 7,24 (т,  $J=7,97$  Гц, 1H). РХМС  $m/z$  286,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Rt 1,01 хвил.

Проміжна сполука 184: (R)-N-((S)-1-(4-циклопропіл-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



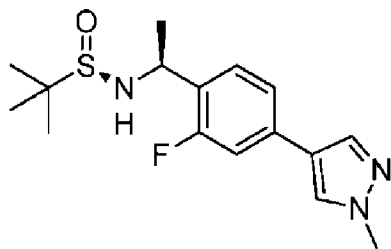
У посудину з мікрохвильовим нагріванням, що містить магнітну мішалку, додавали (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (100 мг, 0,31 ммоль) з наступним додаванням циклопропілтрифторборату калію (459 мг, 3,10 ммоль), карбонату цезію (506 мг, 1,55 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (7 мг, 0,03 ммоль) та ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфіну (22 мг, 0,06 ммоль), толуолу (2,6 мл) та у кінці води (0,5 мл). Посудину накривали кришкою та нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання впродовж 20 хвилин при 100 °C, з наступним тепловим нагріванням при 100°C у попередньо нагрітому алюмінієвому піддоні впродовж 18 годин. Реакційну суміш розводили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували з одержанням жовтої кристалічної речовини (R)-N-((S)-1-(4-циклопропіл-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (116 мг, 0,33 ммоль, 106 % вихід). РХМС  $m/z$  284,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Rt 0,90 хвилин.

Проміжна сполука 185: (R)-N-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



(R)-N-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід отримували за способом, аналогічним використуваному для одержання Проміжної сполуки 184. МС  $m/z$  267,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Rt 0,44 хвилин.

Проміжна сполука 186: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



У дві посудини з мікрохвильовим нагріванням з магнітними мішалками додавали (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,5 г, 4,65 ммоль), пінаколіновий ефір 1-метил-4-1H-піразолборонної кислоти (2,91 г, 13,9 ммоль), DME (20 мл), карбонат натрію (11,6 мл, 23,3 ммоль, 2,0 М водний розчин) та PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> адукт (190 мг, 0,23 ммоль), розділені між двома посудинами. Посудини накривали кришкою та нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання впродовж 20 хвилин при 100 °С, відповідно. Реакційні суміші об'єднували, розводили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та EtOAc. Фази розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 40 до 100 %) давала помаранчеву кристалічну речовину (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,07 г, 3,31 ммоль, 71 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 1,21 (с, 9H), 1,60 (д, J=6,80 Гц, 3H), 3,36 (д, J=4,25 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,79-4,91 (м, 1H), 7,13 (дд, J=11,69, 1,61 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,00, 1,64 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,74 (с, 1H). РХ-МС m/z: 324,0 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,74 хвилин.

Проміжні сполуки у Таблиці 4q отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки 186.

Таблиця 4q

Проміжна сполука 187	Проміжна сполука 188	Проміжна сполука 189

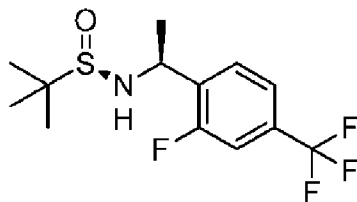
20

Таблиця 4r

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та Сигнал РХМС для кожної проміжної сполуки, перераховані у Таблиці 4q

Проміжна сполука: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
187: (R)-2-метил-N-((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)пропан-2-сульфінамід		МС m/z 306,0 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,71 хвил.
188: (R)-N-((S)-1-(4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід		МС m/z 320,0 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,72 хвил.
189: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід	(DMSO) 1,10 (с, 9H), 1,47 (д, J=6,75 Гц, 3H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,41 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,38-7,44 (м, 3H), 7,96 (шир.с, 1H), 8,23 (шир.с, 1H), 12,97 (шир.с, 1H)	МС m/z 310,0 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,67 хвил.

Проміжна сполука 190: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід

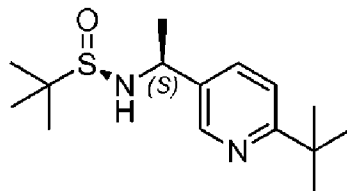


У висушену у печі круглодонну колбу з магнітною мішалкою додавали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегід (5 г, 26,0 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,47 г, 28,6 ммоль) та DCE (52 мл). До цієї суміші потім додавали сульфат міді (II) (6,23 г, 39,0 ммоль).  
 5 Реакційну суміш нагрівали у попередньо нагрітій масляній бані при 55 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, тверді речовини промивали за допомогою DCE. Фільтрат концентрували з одержанням в'язкого зеленого масла (R,E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (7,3 г, 24,7 ммоль, 95 % вихід). Речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 1,29 (с, 9H), 7,44 (д, J=10,08 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,27 Гц, 1H), 8,13 (т, J=7,46 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H). PX-МС m/z: 296,0 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 1,02 хвилин.

#### Стадія 2

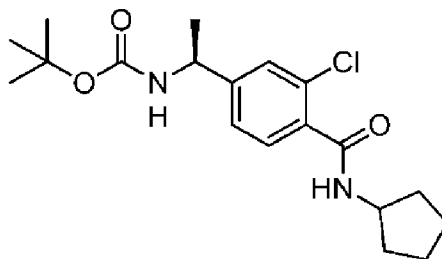
До розчину (R,E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (7,3 г, 24,7 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (247 мл), охолодженого до 0 °С (вода/льодяна баня) під азотом, додавали 3М розчин метилмагнійброміду (33 мл, 99 ммоль) у Et<sub>2</sub>O. Реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 30 хвилин при 0 °С, потім поступово залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім гасили шляхом повільного додавання насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на силікагелі. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 40 до 100 %) давала (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (4,68 г, 15,0 ммоль, 61 % вихід) у вигляді білої кристалічної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (с, 9H), 1,60 (д, J=6,80 Гц, 3H), 3,38 (д, J=4,01 Гц, 1H), 4,87-4,97 (м, 1H), 7,33 (д, J=10,32 Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H). PX-МС m/z: 312,0 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,92 хвилин.

Проміжна сполука 191: (R)-N-((S)-1-(6-трет-бутилпіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



(R)-N-((S)-1-(6-трет-бутилпіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід отримували за способами, аналогічними тим, які використовували для одержання Проміжної сполуки 190. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (с, 9H) 1,37 (с, 9H) 1,57 (д, J=6,75 Гц, 3H) 3,31 (д, J=3,37 Гц, 1H) 4,56-4,65 (м, 1H) 7,32 (д, J=8,22 Гц, 1H) 7,57 (дд, J=8,24, 2,23 Гц, 1H) 8,54 (д, J=2,05 Гц, 1H). МС m/z 283,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,51 хвил.

Проміжна сполука 192: (S)-трет-бутил 1-(3-хлор-4-(циклопентилкарбамоіл)-феніл)етилкарбамат



#### Стадія 1

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою додавали 4-((S)-1-аміноетил-2-хлорбензойну кислоту, HCl сіль (1,05 г, 4,45 ммоль) з наступним додаванням THF (40 мл). До цього розчину додавали DIEA (1,86 мл, 10,7 ммоль). Реакційна суміш ставала мутно-білою, далі додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,07 г, 4,89 ммоль). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 18 годин при кімнатній температурі. У цей час реакційну суміш далі



нагрівали до 60 °C впродовж 2 годин у масляній бані. Потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,07 г, 4,89 ммоль) та NMP (20 мл) та отриману реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 2 годин при 60 °C. Леткі речовини видаляли. Отримане масло розводили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, промивали двічі водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували до в'язкого жовтого масла (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-хлорбензойної кислоти (2,32 г, 6,19 ммоль, 139 % вихід), яке містить деякий надлишок ди-трет-бутилдикарбонату та NMP. РХМС m/z 284,9 (M+H)<sup>+</sup> (фрагмент карбонової кислоти + CH<sub>3</sub>CN адукт), Rt 0,75 хвилин.

#### 10 Стадія 2

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою додавали (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-хлорбензойну кислоту (450 мг, 1,20 ммоль), циклопентиламін (355 мкл, 3,60 ммоль), EDC HCl (460 мг, 2,40 ммоль), 1-гідрокси-7-аза-бензотриазол (229 мг, 1,68 ммоль) та DMF (6 мл). У цю суміш потім додавали DIEA (629 мкл, 3,60 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічні фази об'єднували, двічі промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували до коричневої кристалічної речовини (S)-трет-бутил 1-(3-хлор-4-(циклопентилкарбамоїл)-феніл)етилкарбамату (476 мг, 1,17 ммоль, 97 % вихід). РХМС m/z 367,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,90 хвилин.

Проміжні сполуки у Таблиці 4s отримували за способом, аналогічним тому, що описаний для одержання Проміжної сполуки 192.

Таблиця 4s

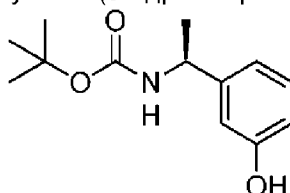
Проміжна сполука 193	Проміжна сполука 194

Таблиця 4t

Хімічна назва та Сигнал РХМС для кожної проміжної сполуки, перерахованої у Таблиці 4s

Проміжна сполука: назва	РХМС
193: (S)-трет-бутил 1-(3-хлор-4-(циклогексил-карбамоїл)феніл)етилкарбамат	МС m/z 381,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,96 хвил.
194: трет-бутил (S)-1-(3-хлор-4-((1R,4S)-4-гідроксициклогексилкарбамоїл)феніл)етилкарбамат	МС m/z 391,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,71 хвил.

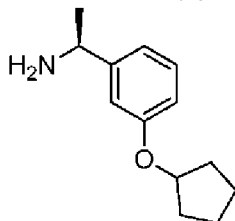
Проміжна сполука 195: (S)-трет-бутил 1-(3-гідроксифеніл)етилкарбамат



Суспензію (S)-3-(1-аміноетил)фенолу (1,188 г, 6,84 ммоль) та Вos<sub>2</sub>O (1,747 мл, 7,53 ммоль) у DCM (17,10 мл) перемішували при кімнатній температурі у атмосфері N<sub>2</sub>, у той час як повільно додавали DIEA (1,434 мл, 8,21 ммоль). Спочатку нерозчинні вихідні речовини повільно розчинялись. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та потім концентрували. Маслянистий залишок знову розчиняли у EtOAc та промивали насиченим розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, з наступним промиванням насиченим сольовим розчином. Вихідний водний шар повторно екстрагували за допомогою EtOAc, який потім промивали насиченим сольовим

розчином та об'єднували з попередньою партією EtOAc. Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували до 2,4 г неочищеного прозорого жовтуватого масла, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 30 %), з одержанням (S)-трет-бутил 1-(3-гідроксифеніл)етилкарбамату у вигляді прозорого безбарвного масла, яке затвердівало при стоянні (1,79 г, 7,55 ммоль, 110 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (шир.с, 12H), 4,08-4,18 (м, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 6,72 (дд, J=7,46, 1,83 Гц, 1H), 6,78 (шир.с, 1H), 6,88 (шир.с, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H). РХ-МС m/z: 223,0/182,0 (вихідну речовину не спостерігали, тільки Вос фрагменти) (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,71 хвилин.

Проміжна сполука 196: (S)-1-(3-(циклопентилокси)феніл)етанамін гідрохлорид



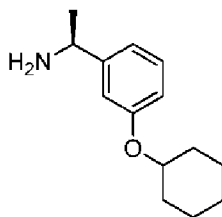
Стадія 1: Міцунобу А

До розчину (S)-трет-бутил 1-(3-гідроксифеніл)етилкарбамату (107,5 мг, 0,453 ммоль), PPh<sub>3</sub> (238 мг, 0,906 ммоль) та циклопентанолу (0,164 мл, 1,812 ммоль) у THF (2 мл) при кімнатній температурі додавали DEAD (0,143 мл, 0,906 ммоль) краплинним способом у атмосфері N<sub>2</sub>. Отриманий жовтий розчин перемішували впродовж 4 годин та потім концентрували. В'язке жовте масло повторно розчиняли в DMSO та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Об'єднані фракції, що містять продукт, знесолювали додаванням рівної кількості EtOAc та біля 250 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ділильну лійку. Фази розділяли та органічну речовину промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням (S)-трет-бутил 1-(3-(циклопентилокси)феніл)етилкарбамату (75,1 мг, 0,246 ммоль, 54,3 % вихід) у вигляді білої твердої плівки. РХМС m/z 291,1/250,0 (вихідну речовину не спостерігали, тільки Вос фрагменти) (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,07 хвилин.

Стадія 2

(S)-трет-бутил 1-(3-(циклопентилокси)феніл)етилкарбамат (75,1 мг, 0,246 ммоль) розчиняли у 4 М розчині HCl у діоксані (1 мл, 4,00 ммоль) та отриманій суміші давали відстоятися впродовж 1 години, потім концентрували з одержанням (S)-1-(3-(циклопентилокси)феніл)етанаміну у вигляді солі HCl (вихід передбачався кількісний). РХМС m/z 206,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,61 хвилин.

Проміжна сполука 197: (S)-1-(3-(циклогексилокси)феніл)етанамін гідрохлорид



Стадія 1: Міцунобу В

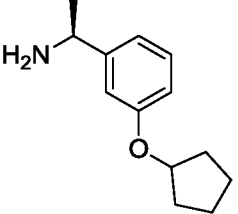
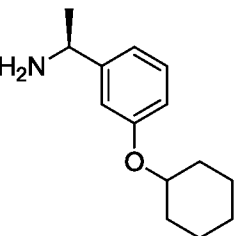
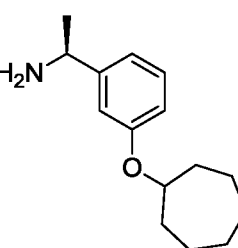
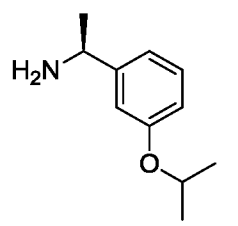
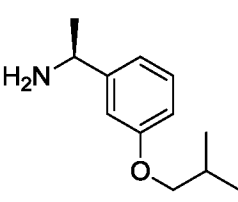
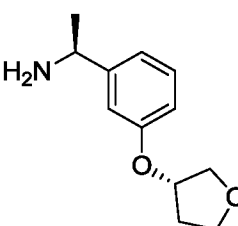
До розчину (S)-трет-бутил 1-(3-гідроксифеніл)етилкарбамату (100 мг, 0,421 ммоль), циклогексанолу (0,180 мл, 1,686 ммоль) та PPh<sub>3</sub> (221 мг, 0,843 ммоль) у THF (2 мл), краплинним способом додавали DEAD (0,133 мл, 0,843 ммоль) у атмосфері N<sub>2</sub>, при кімнатній температурі. Отриманий жовтий розчин перемішували впродовж 3 годин, у цей час при кімнатній температурі додавали чергову партію циклогексанолу (0,180 мл, 1,686 ммоль), PPh<sub>3</sub> (221 мг, 0,843 ммоль) та через 10 хвилин DEAD (0,133 мл, 0,843 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин та потім концентрували. Неочищене прозоре масло повторно розчиняли у DMSO та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Об'єднані фракції, що містять продукт, знесолювали додаванням рівної кількості EtOAc та біля 250 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ділильну лійку. Фази розділяли та органічну речовину промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням (S)-трет-бутил 1-(3-(циклогексилокси)феніл)етилкарбамату (74,1 мг, 0,232 ммоль, 55,0 % вихід) у вигляді прозорої безбарвної плівки. РХМС m/z 305,0/264,0 (вихідну речовину не спостерігали, тільки Вос фрагменти) (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,12 хвилин.

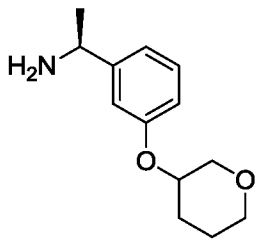
Стадія 2

5 (S)-трет-бутил 1-(3-(циклогексилокси)феніл)етилкарбамат (74,1 мг, 0,232 ммоль) розчиняли у 4 М розчині HCl у діоксані (1 мл, 4,00 ммоль) та отриману суміш залишали відстоюватися впродовж 1 години, потім концентрували з одержанням (S)-1-(3-(циклогексилокси)феніл)етанаміну у вигляді солі HCl (вихід передбачався кількісний). РХМС m/z 220,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,66 хвилин.

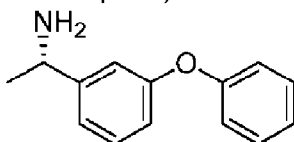
Проміжні сполуки у Таблиці 4v отримували або з використанням способу, описаного для одержання Проміжної сполуки 196, або Проміжної сполуки 197.

Таблиця 4v

Проміжна сполука: назва	Структура	РХМС
198: (S)-1-(3-(циклопентилокси)-феніл)етанамін		МС m/z 206,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,61 хвил.
199: (S)-1-(3-(циклогексилокси)-феніл)етанамін		МС m/z 220,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,66 хвил.
200: (S)-1-(3-(циклогептилокси)-феніл)етанамін		МС m/z 234,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,73 хвил.
201: (S)-1-(3-ізопропоксифеніл)-етанамін		МС m/z 180,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,50 хвил.
202: (S)-1-(3-ізобутоксифеніл)-етанамін		МС m/z 194,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,61 хвил.
203: (S)-1-(3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл)етанамін		МС m/z 208,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,41 хвил.

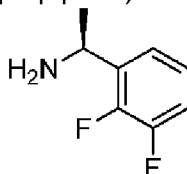
204:(1S)-1-(3-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл)етанамін		МС m/z 222,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,46 хвил.
------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

Проміжна сполука 205: (S)-1-(3-феноксифеніл)етанамін



У посудину з мікрохвильовим нагріванням об'ємом 20 мл завантажували ліганд 1-(піридин-2-іл)пропан-2-он (90 мг, 0,665 ммоль), фенол (407 мг, 4,32 ммоль), CuBr (47,7 мг, 0,332 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2166 мг, 6,65 ммоль). До суміші додавали DMSO (5 мл) та (S)-1-(3-бромфеніл)етанамін (0,5 мл, 3,32 ммоль). Пробірку продували N<sub>2</sub>, накривали кришкою та чорну суміш нагрівали у масляній бані при 90 °C впродовж 18 годин. Гетерогенну суміш розводили за допомогою EtOAc та фільтрували через воронку з пористого скла, елюючи за допомогою EtOAc та ще 5 мл DMSO. Леткі речовини потім видаляли у вакуумі та неочищену рідину коричневого кольору фільтрували через 1 мкм PTFE фільтр та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Об'єднані фракції, що містять продукт, знесолювали додаванням рівної кількості EtOAc та біля 250 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ділильну лійку. Фази розділяли та органічну речовину промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням (S)-1-(3-феноксифеніл)етанаміну (361,5 мг, 1,678 ммоль, 50,5 % вихід) у вигляді бурштинового масла. РХМС m/z 214,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,61 хвилин.

Проміжна сполука 206: (S)-1-(2,3-дифторфеніл)етанамін



Стадія 1

У висушену у печі круглодонну колбу з магнітною мішалкою додавали 2,3-дифторбензальдегід (0,5 г, 3,52 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,469 г, 3,87 ммоль) та DCE (7,04 мл). У цю суміш потім додавали сульфат міді (II) (0,842 г, 5,28 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у попередньо нагрітій масляній бані до 55 °C впродовж 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи тверді речовини за допомогою DCE. Об'єднаний фільтрат концентрували з одержанням в'язкого жовтого масла (R,E)-N-(2,3-дифторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (0,8007 г, 3,26 ммоль, 93 % вихід). РХМС m/z 246,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,91 хвилин.

Стадія 2

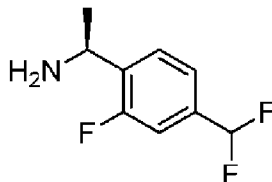
До розчину (R,E)-N-(2,3-дифторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (0,800 г, 3,26 ммоль) у DCM (32,6 мл), охолодженого до 0 °C (вода/льодяна баня) у атмосфері N<sub>2</sub>, додавали 3M розчин MeMgBr (4,35 мл, 13,05 ммоль) у діетиловому ефірі. Реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 30 хвилин при 0 °C. Потім поступово залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, потім гасили шляхом повільного додавання насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl та розводили за допомогою EtOAc. Фази розділяли, водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc та органічні шари об'єднували, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням (R)-N-((S)-1-(2,3-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (0,7868 г, 3,01 ммоль, 92 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС m/z 262,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,70 хвилин.

Стадія 3

У круглодонну колбу, що містить (R)-N-((S)-1-(2,3-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (786,8 мг, 3,01 ммоль), додавали діоксан (10,000 мл). До цього розчину додавали 4,0M розчин HCl у діоксані (1,505 мл, 6,02 ммоль) та розчин залишали перемішуватися 15

хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували, розчиняли у Et<sub>2</sub>O (10 мл) та знову концентрували. Повторно додавали Et<sub>2</sub>O та отриману суміш обробляли ультразвуком та тверду речовину фільтрували та сушили з одержанням (S)-1-(2,3-дифторфеніл)етанаміну (0,4213 г, 2,176 ммоль, 72,3 % вихід) у вигляді білої кристалічної солі HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ м.д. 1,55 (д, J=6,99 Гц, 3H), 4,71 (кв, J=6,96 Гц, 1H), 7,10-7,26 (м, 3H); РХМС m/z 158,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,37 хвил.

Проміжна сполука 207: (S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфеніл)етанамін



Стадія 1: Одержання 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензолу

10 Суміш 4-бром-3-фторбензальдегіду (2,03 г, 10 ммоль) та трифториду (діетиламіно)сірки (DAST; 1,32 мл, 10 ммоль) нагрівали обережно поки проходила екзотермічна реакція, потім нагрівали при 60 °C впродовж 15 хвилин та давали простигнути до кімнатної температури. Суміш розводили за допомогою DCM (20 мл) та виливали у суміш лід/вода (30 мл). Суміш нейтралізували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> до рівня pH~8. Відділений водний шар екстрагували за допомогою DCM (20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 40 г, гептан/етилацетат], з одержанням 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензолу (0,845 г) у вигляді прозорого безбарвного масла.

Стадія 2: Одержання 4-(дифторметил)-2-фторбензальдегіду

20 До розчину 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензолу (311 мг, 1,382 ммоль) у THF (2,99 мл) додавали бутиллітій (1,6M розчин у гексані; 0,881 мл, 1,410 ммоль) впродовж ~5 хвилин при -78 °C. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при -78 °C, потім додавали краплинним способом DMF (0,161 мл, 2,073 ммоль) впродовж ~1 хвилини. Перемішування продовжували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш гасили водним 1 M розчином HCl/MeOH (2:1, 3 мл) та залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш розводили за допомогою 5 мл води. Відділений водний шар був з ефіром (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1M водним розчином NaOH (10 мл) та насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Повторяли реакцію з 420 мг 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензолу та об'єднували неочищені речовини для очищення. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 24 г, гептан/етилацетат], з одержанням 4-(дифторметил)-2-фторбензальдегіду (162,8 мг) у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: Одержання (R,E)-N-(4-(дифторметил)-2-фторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду

35 До суміші 4-(дифторметил)-2-фторбензальдегіду (162 мг, 0,930 ммоль) та (R)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (124 мг, 1,023 ммоль) у DCE (3 мл) додавали сульфат міді (223 мг, 1,396 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у попередньо нагрітій масляній бані до 55 °C впродовж 38 годин. Суміші давали простигнути до кімнатної температури, фільтрували через шари целіту та промивали за допомогою DCE. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску з одержанням (R,E)-N-(4-(дифторметил)-2-фторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (266 мг) у вигляді жовтого масла, яке використовували без подальшого очищення. РХМС m/z 278,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,98 хвилин.

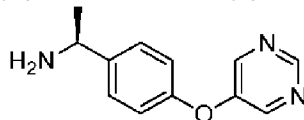
Стадія 4: Одержання (R)-N-((S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду

45 До розчину (R,E)-N-(4-(дифторметил)-2-фторбензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (266 мг, 0,959 ммоль) у DCM (9,6 мл) додавали метилмагнійбромід (3M розчин у діетиловому ефірі; 1,20 мл) при 0 °C. Реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 30 хвилин при 0 °C, залишали поступово нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 0 °C та обережно гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (3 мл). Відділену водну фазу екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 40 г, гептан/етилацетат], з одержанням (R)-N-((S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (160,5 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z 294,5 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,85 хвилин.

55 Стадія 5: Одержання (S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфеніл)етанаміну

До (R)-N-((S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (160 мг, 0,545 ммоль) додавали 4М розчин HCl у діоксані (409 мкл) з одержанням жовтого розчину. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ~1 години. До суміші повільно додавали діетиловий ефір (~20 мл). Тверді речовини відфільтровували, суспендували у діетиловому ефірі, відфільтровували та промивали діетиловим ефіром, сушили при зниженому тиску з одержанням (S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфеніл)етанаміну (103 мг) у вигляді не зовсім білої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення. РХМС m/z 190,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,42 хвилин.

Проміжна сполука 208: (S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етанамін



Стадія 1: Одержання 4-(піримідин-5-ілокси)бензальдегіду

До розчину піримідин-5-олу (500 мг, 5,20 ммоль) у DMF (5,20 мл) у атмосфері аргону додавали 4-фторбензальдегід (0,558 мл, 5,20 ммоль), метансульфінат натрію (133 мг, 1,30 ммоль) та карбонат калію (1,079 г, 7,81 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °C впродовж 3 годин. Суміші давали простигнути до кімнатної температури та розводили водою (25 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 24 г, гептан/етилацетат], з одержанням 4-(піримідин-5-ілокси)бензальдегіду (666 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. РХМС m/z 201,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,52 хвилин.

Стадія 2: Одержання (R, E)-2-метил-N-(4-(піримідин-5-ілокси)бензиліден)пропан-2-сульфінамід

Суміш 4-(піримідин-5-ілокси)бензальдегіду (666 мг, 3,33 ммоль), (R)-(+)-трет-бутанесульфінамід (450 мг, 3,71 ммоль) та сульфату міді (796 мг, 4,99 ммоль) у безводному дихлорметані (7,648 мл) та у атмосфері аргону нагрівали при 55 °C впродовж ~21 години. Реакційній суміші давали простигнути до кімнатної температури. Суспензію фільтрували через шар целіту, елюювали за допомогою DCM (5×10 мл). Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску та отримане жовтувате масло очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 24 г, гептан/етилацетат] з одержанням (R,E)-2-метил-N-(4-(піримідин-5-ілокси)бензиліден)пропан-2-сульфінамід (836 мг) у вигляді мутного в'язкого масла. РХМС m/z 304,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,79 хвилин.

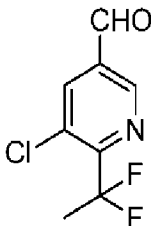
Стадія 3: Одержання 2-метил-N-((S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етил)-пропан-2-сульфінамід

Розчин (R,E)-2-метил-N-(4-(піримідин-5-ілокси)бензиліден)пропан-2-сульфінамід (830 мг, 2,74 ммоль) у DCM (6,72 мл) охолоджували до -40 °C. До розчину краплинним способом впродовж 10 хвилин додавали метилмагнійбромід (3М розчин у діетиловому ефірі; 1,81 мл). Додаткову кількість DCM (5 мл) додавали, продовжуючи перемішування. Жовту суспензію перемішували при -40 °C впродовж ~30 хвилин при нагріванні до -20 °C. Суміш охолоджували до -40 °C та додавали додаткову кількість метилмагнійбромід (3М розчин у діетиловому ефірі; 1,8 мл). Суспензію перемішували впродовж ~3 годин при повільному нагріванні до -20 °C. Суміш охолоджували до ~-40 °C та додавали додаткову кількість метилмагнійбромід (3М розчин у діетиловому ефірі; 0,4 мл). Суспензію перемішували впродовж 30 хвилин та залишали нагріватися до -10 °C. Суміш повільно гасили впродовж 10 хвилин насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Суміш розводили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) та водою (15 мл). Відділену водну фазу екстрагували за допомогою DCM (2×75 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії [SiO<sub>2</sub>, 40 г, гептан/етилацетат, далі 5 % MeOH у EtOAc] з одержанням 2-метил-N-((S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етил)пропан-2-сульфінамід (55 мг; чистота ~87 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХМС m/z 320,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,69 хвилин.

Стадія 4: Одержання (S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етанаміну

До 2-метил-N-((S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етил)пропан-2-сульфінамід (55 мг, 0,172 ммоль) додавали 4 М розчин HCl у діоксані (800 мкл, 3,20 ммоль) з одержанням білої суспензії. Цю отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ~35 хвилин та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етанаміну (44 мг) у вигляді його солі HCl, яку використовували без подальшого очищення. РХМС m/z 217,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,37 хвилин.

Проміжна сполука 209: 5-хлор-6-(1,1-дифторетил)нікотинальдегід



Стадія 1: Одержання етил 5,6-дихлорнікотинату

5 До розчину 5,6-дихлорнікотинової кислоти (20,01 г, 104 ммоль) у EtOH (500 мл) при 20 °C додавали хлортриметилсилан (132 мл, 1042 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 72 годин. Реакційну суміш потім концентрували та розводили за допомогою EtOAc (500 мл) та промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×100 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічну речовину потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску з одержанням кінцевого неочищеного продукту (21,25 г). РХМС m/z 220,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,94 хвилин.

10 Стадія 2: Одержання етил 6-ацетил-5-хлорнікотинату

15 До суспензії етил 5,6-дихлорнікотинату (5,26 г, 23,90 ммоль) та тетраетиламонійхлориду (11,88 г, 71,7 ммоль) у MeCN (50 мл) додавали трибутил(1-етоксивініл)станнан (9,50 г, 26,3 ммоль) та PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,671 г, 0,956 ммоль). Реакційну суміш закривали, нагрівали при 80 °C впродовж 5 годин. Отримували прозорий темний розчин. Реакційну суміш потім охолоджували до 20 °C, концентрували та розводили за допомогою EtOAc (200 мл) та промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічну речовину потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували з одержанням неочищеного етил 5-хлор-6-(1-етоксивініл)нікотинату. Залишок потім розчиняли у THF (100 мл) та додавали HCl (20 мл, 3M розчин у H<sub>2</sub>O). Реакційну суміш перемішували при 20 °C впродовж 5 годин та додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> до рівня pH=8. Суміш потім розводили за допомогою EtOAc (200 мл) та водою (50 мл). Фази розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні речовини промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували з одержанням бажаного продукту (3,56 г). РХМС m/z 228,5 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 хвилин.

25 Стадія 3: Одержання етил 5-хлор-6-(1,1-дифторетил)нікотинату

30 До розчину етил 6-ацетил-5-хлорнікотинату (3,01 г, 13,22 ммоль) у CHCl<sub>3</sub> (7 мл) додавали DAST (5,20 мл, 39,7 ммоль) та етанол (0,061 г, 1,32 ммоль). Реакційну суміш закривали, нагрівали при 60 °C впродовж 24 годин. Отримували прозорий темний розчин. Реакційну суміш потім охолоджували до 20 °C та додавали обережно до холодного концентрованого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2×100 мл). Об'єднані органічні речовини потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc-Гексан) з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтого масла (2,88 г). РХМС m/z 250,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,99 хвилин.

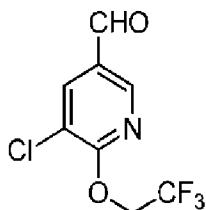
Стадія 4: Одержання (5-хлор-6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)метанолу

35 До розчину етил 5-хлор-6-(1,1-дифторетил)нікотинату (2,68 г, 10,74 ммоль) у Et<sub>2</sub>O (40 мл) додавали LiBH<sub>4</sub> (0,351 г, 16,10 ммоль), з наступним додаванням краплинним способом метанолу (0,653 мл, 16,10 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником при 40 °C впродовж однієї години. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °C та гасили за допомогою HCl (1 M розчин) до рівня pH=2 для водного шару. Фази розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×50 мл). Органічну речовину потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску з одержанням кінцевого неочищеного продукту (2,12 г). РХМС m/z 208,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,63 хвилин.

Стадія 5: Одержання 5-хлор-6-(1,1-дифторетил)нікотинальдегіду

45 До розчину (5-хлор-6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)метанолу (2,12 г, 10,21 ммоль) у DCM (100 мл) додавали PCC (3,30 г, 15,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C впродовж 3 годин. Отримували суспензію темного кольору. РХМС показує чисте перетворення у продукт. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту та промивали за допомогою DCM (200 мл). Фільтрат потім концентрували з одержанням неочищеного продукту (1,78 г). РХМС m/z 224,0 (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>, Rt 0,72 хвилин.

Проміжна сполука 210: 5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинальдегід



Стадія 1: Одержання етил 5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинату

До розчину етил 5,6-дихлорнікотинату (6,28 г, 28,5 ммоль) та 2,2,2-трифторетанолу (2,71 мл, 37,1 ммоль) у THF (90 мл) при -73 °С додавали NaHMDS (37,1 мл, 37,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -73 °С впродовж 30 хвилин, потім при 0 °С впродовж 5 годин. Реакційну суміш гасили 30 мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Реакційну суміш потім виливали у 50 мл насиченого сольового розчину та фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2×100 мл). Об'єднані органічні речовини сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Після хроматографії на силікагелі зі 100 % гептан-30 % EtOAc у гептані отримували кінцевий продукт (7,51 г). РХМС m/z 284,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,07 хвилин.

Стадія 2: Одержання (5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)метанолу

До розчину етил 5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинату (7,51 г, 26,5 ммоль) у Et<sub>2</sub>O (200 мл) додавали LiBH<sub>4</sub> (0,865 г, 39,7 ммоль), з наступним додаванням краплинним способом метанолу (1,611 мл, 39,7 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником при 40 °С впродовж однієї години. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С та гасили за допомогою HCl (1 М розчин) до рівня рН=2 для водного шару. Фази розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×200 мл). Органічну речовину потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували при зниженому тиску з одержанням кінцевого неочищеного продукту (6,31 г). РХМС m/z 242,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,77 хвилин.

Стадія 3: Одержання 5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)нікотинальдегіду

До розчину (5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)метанолу (4,00 г, 16,56 ммоль) у EtOAc (15 мл) додавали оксид марганцю (IV) (16,93 г, 166 ммоль). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 120 °С впродовж 30 хвилин. Суміш потім фільтрували через шар целіту та промивали за допомогою EtOAc. Відфільтровану речовину концентрували з одержанням неочищеного продукту (3,38 г).

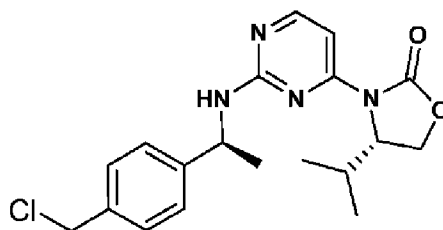
Проміжні сполуки у Таблиці 4w отримували за допомогою процедур, аналогічних тим, які використовували для одержання Проміжних сполук 210 та 192.

Таблиця 4w

Проміжна сполука: назва	Структура	РХМС
211: (R)-N-((S)-1-(5-хлор-6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід		МС m/z 325,2 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,85 хвил.
212: (R)-N-((S)-1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід		МС m/z 359,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,95 хвил.

Проміжна сполука 213: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(хлорметил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он

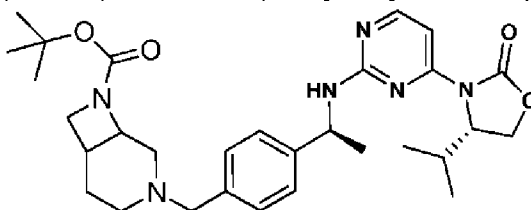




До розчину (S)-3-(2-((S)-1-(4-(гідроксиметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (71 мг, 0,2 ммоль) у DCM (2 мл) додавали метансульфонілхлорид (27 мг, 0,24 ммоль) та DIPEA (0,070 мл, 0,4 ммоль). Розчин перемішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі, потім промивали водою та насиченим сольовим розчином. Після розділення органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС m/z 373,4 (M+H).

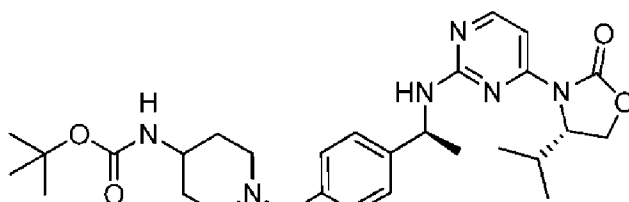
Проміжна сполука 214: трет-бутил 3-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксоксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)-3,8-діазабіцикло[4,2,0]октан-8-карбоксилат



Зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (64 мг, 58,1 % вихід), за допомогою процедур, аналогічних тим, які використовували для одержання Проміжної сполуки 128, але з використанням 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксоксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензальдегіду та трет-бутил 3,8-діазабіцикло[4,2,0]октан-8-карбоксилату.

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

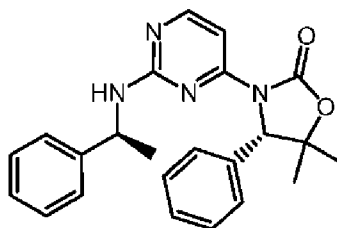
Проміжна сполука 215: трет-бутил 1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксоксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)піперидин-4-ілкарбамат



Зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (32 мг, 59 % вихід), за допомогою процедур, аналогічних тим, які використовували для одержання Проміжної сполуки 128, але з використанням 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксоксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензальдегіду та трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату. МС m/z 539,4 (M+H).

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: (S)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он



Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-ону (33,9 мг, 0,112 ммоль) та (S)-(-)-1-фенілетанаміну (0,15 мл, 1,2 ммоль, 10 еквівалентів) у DMSO (1 мл)

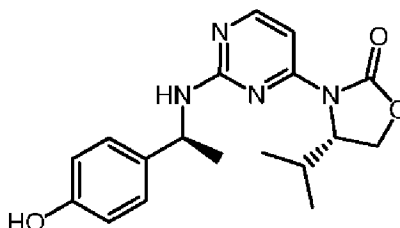
нагрівали при 110 °С впродовж 140 хвилин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення, водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала

(S)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл) оксазолідин-2-он (37,0 мг, біла тверда речовина) з 85 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,19-7,11 (м, 5H), 7,01 (шир.с, 2H), 5,48 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H); МСВР(В) m/z 389,1987 (M+H)<sup>+</sup>.

Альтернативна Процедура

Приклад 113: (S)-3-(2-((S)-1-(4-гідроксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он



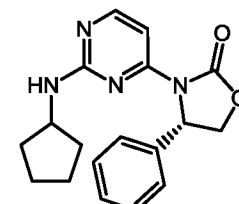
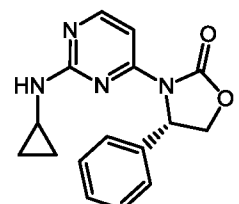
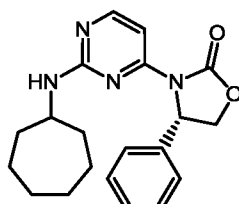
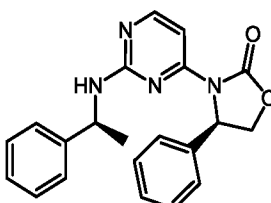
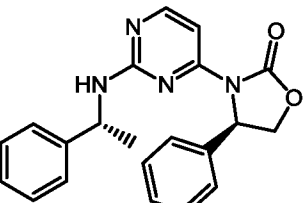
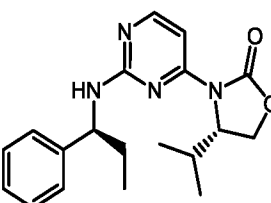
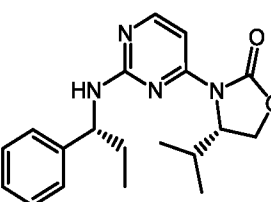
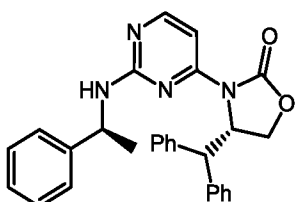
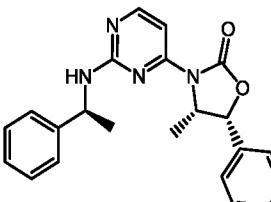
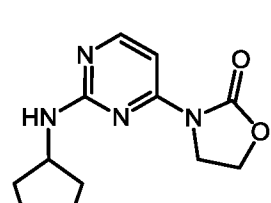
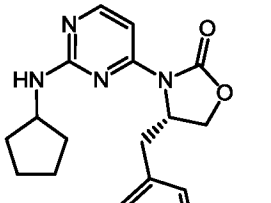
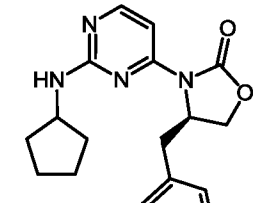
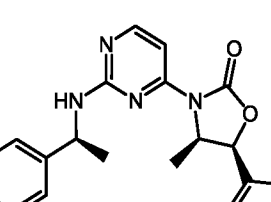
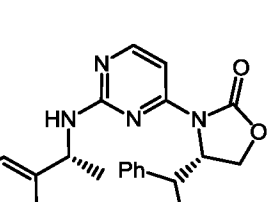
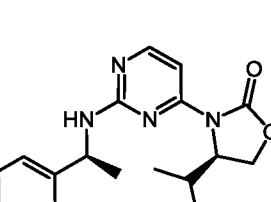
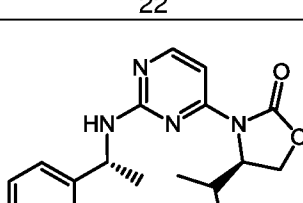
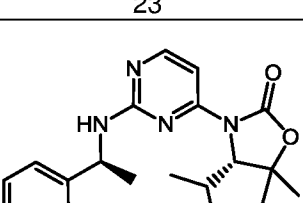
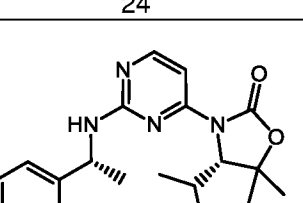
Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (42 мг, 0,17 ммоль), (S)-4-(1-аміноетил)фенолгідрохлориду (107 мг, 0,616 ммоль, 3,5 еквівалентів) та iPr<sub>2</sub>Net (0,121 мл, 0,695 ммоль, 4,0 еквівалентів) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 3 годин та при 130 °С впродовж додаткових 2 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8

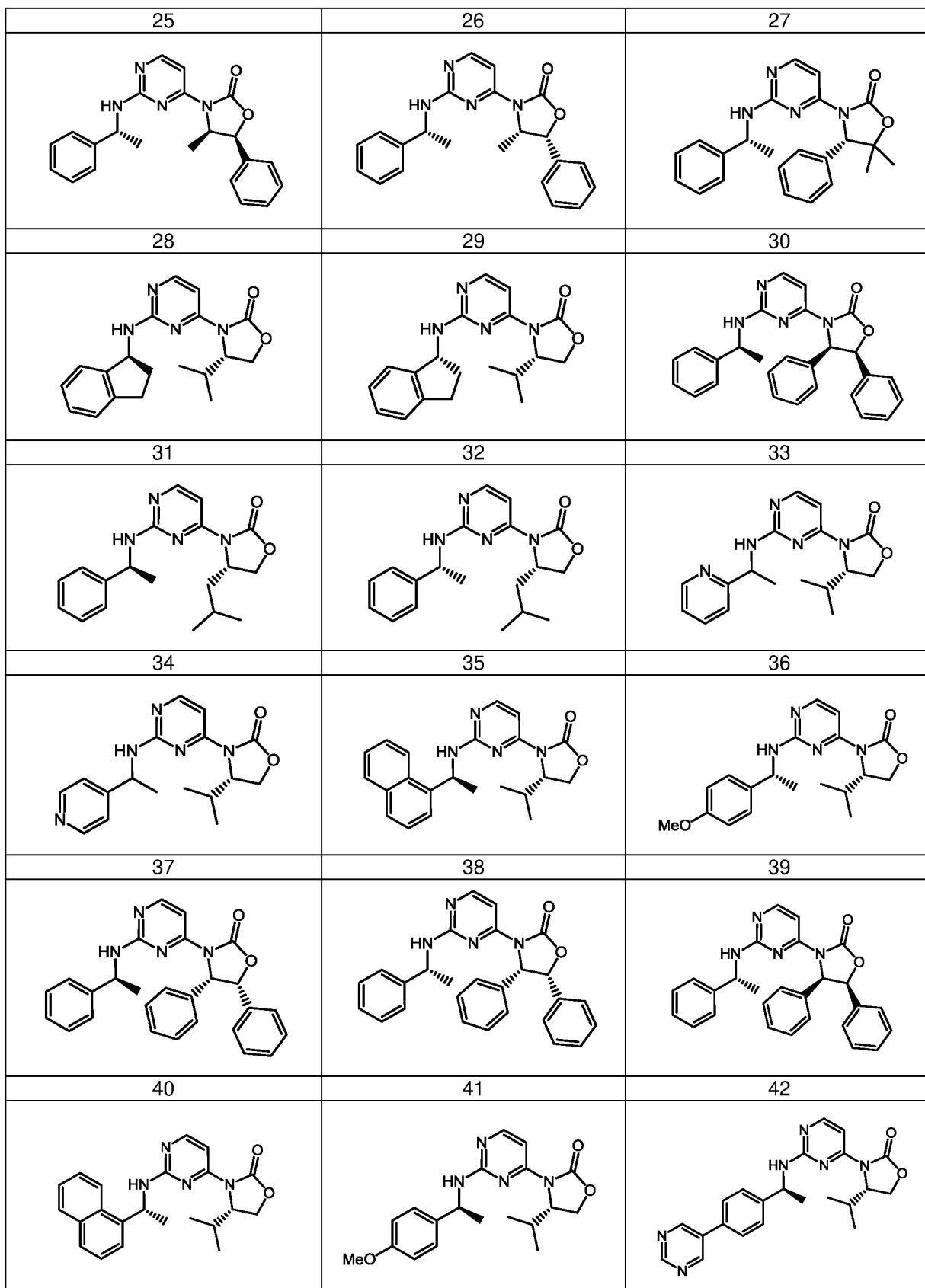
мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 80 %) давала (S)-3-(2-((S)-1-(4-гідроксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (3 мг) з 5 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,72-6,68 (м, 2H), 4,95 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 1,47 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 343,1776 (M+H)<sup>+</sup>.

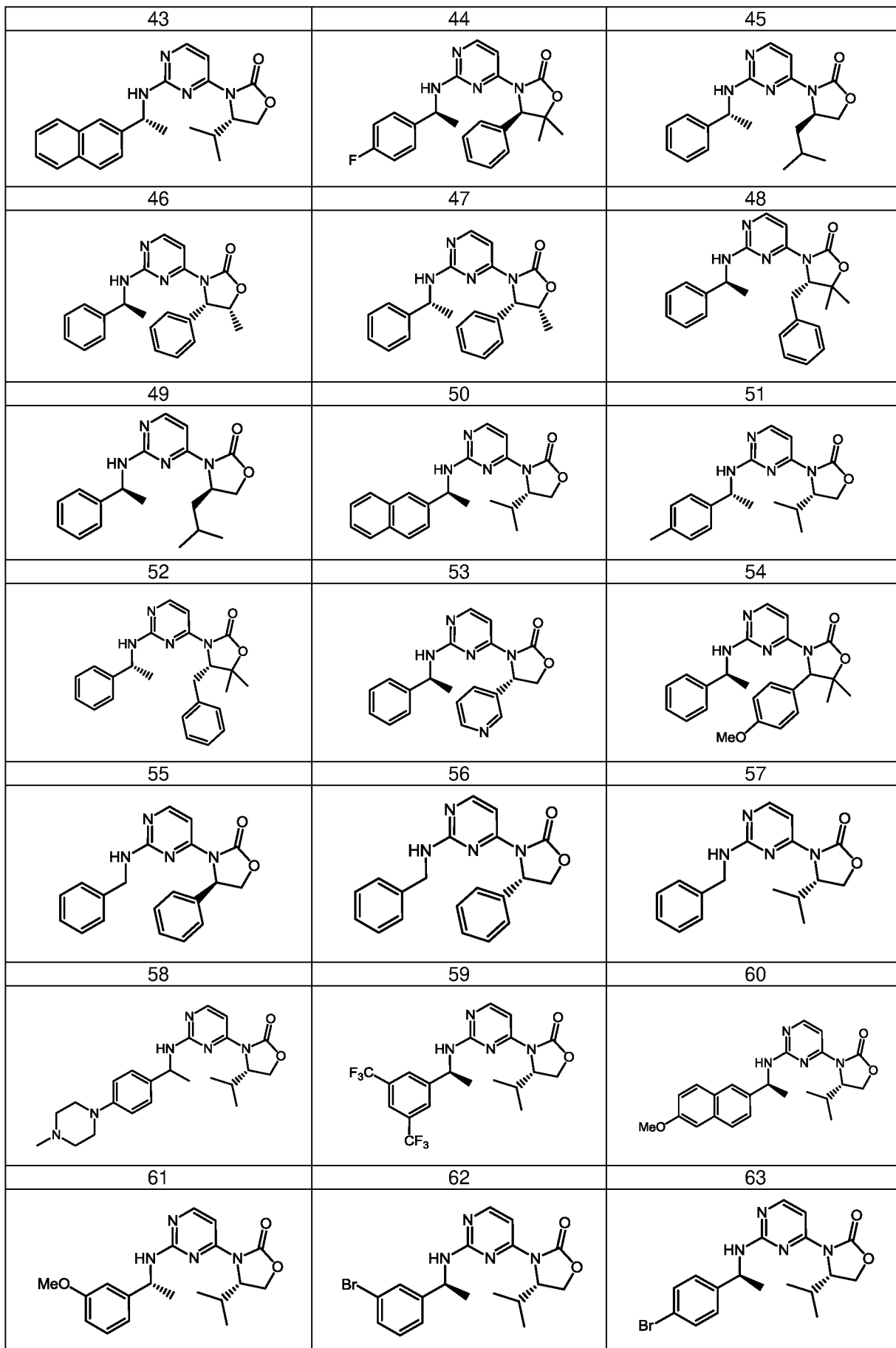
Сполуки у Таблиці 5 отримували з використанням способів, аналогічних тим, що описані для одержання сполук Прикладів 1 та 113.

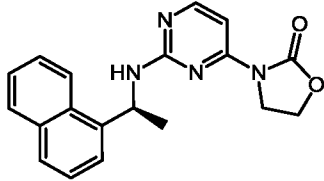
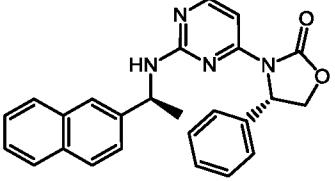
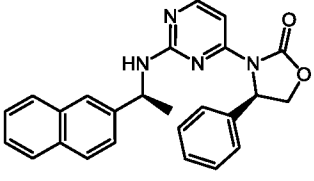
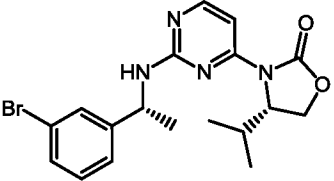
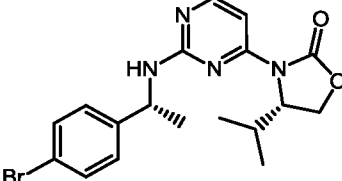
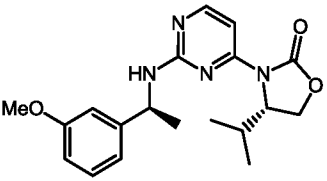
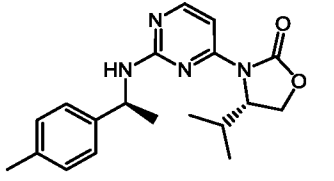
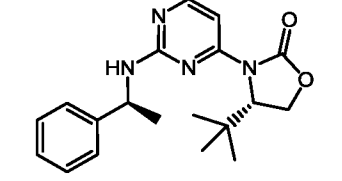
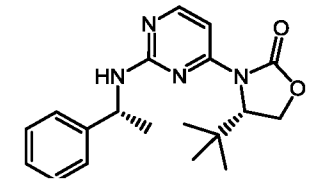
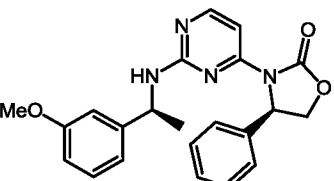
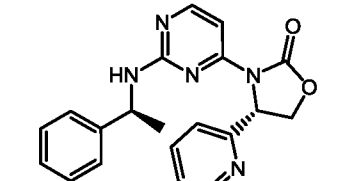
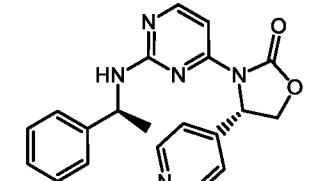
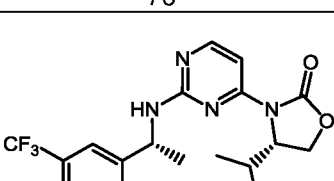
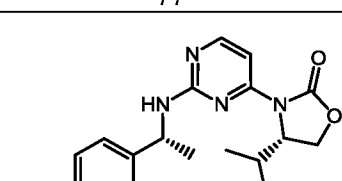
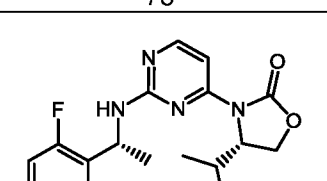
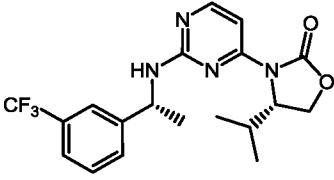
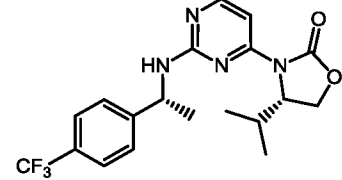
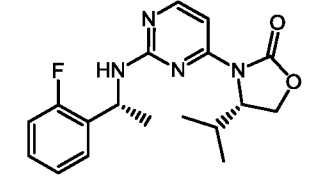
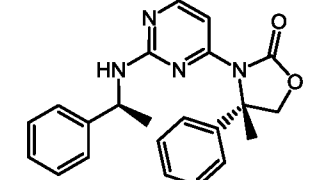
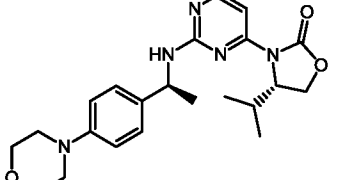
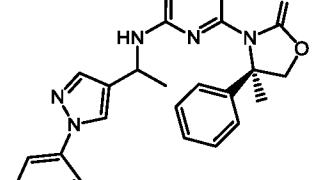
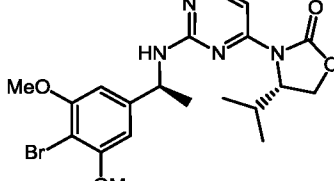
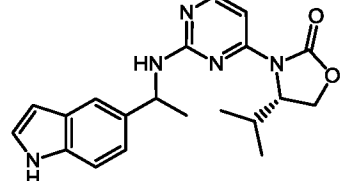
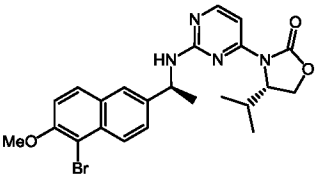
Таблиця 5

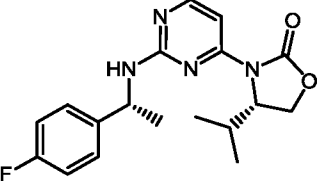
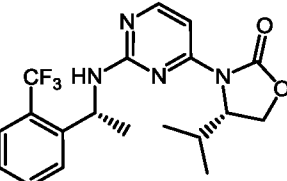
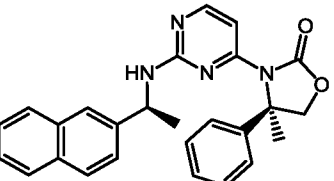
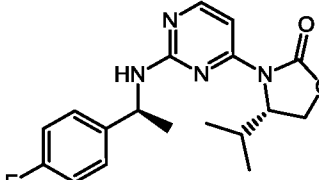
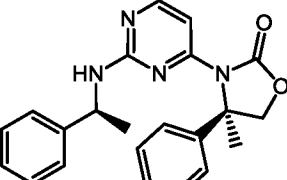
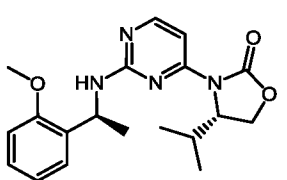
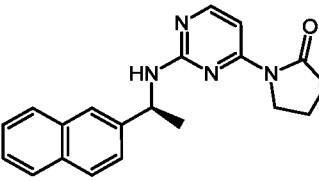
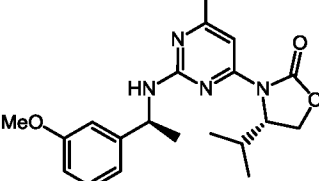
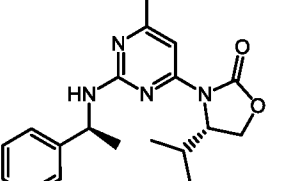
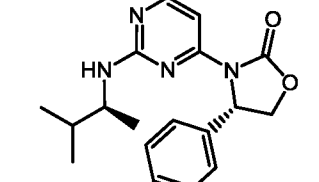
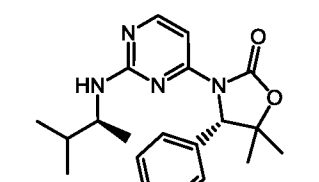
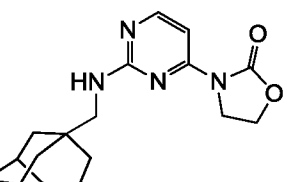
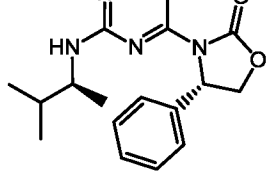
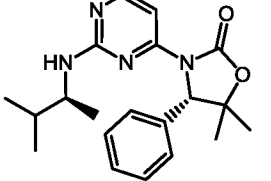
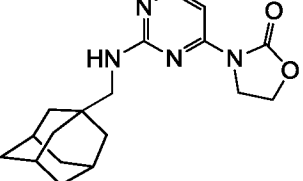
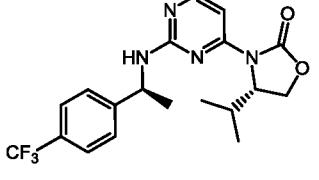
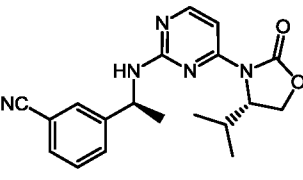
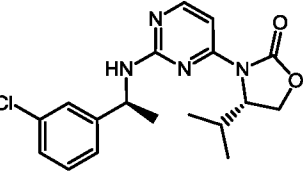
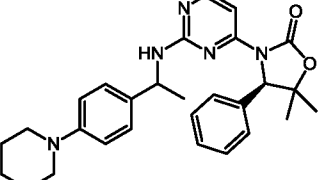
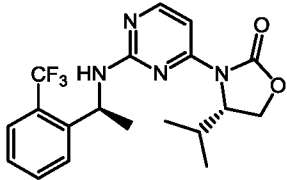
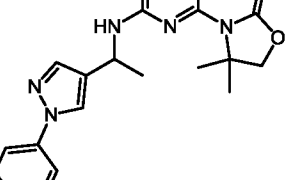
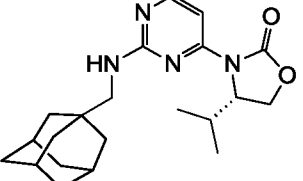
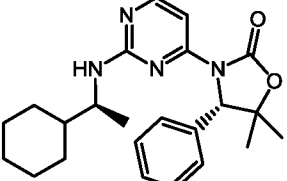
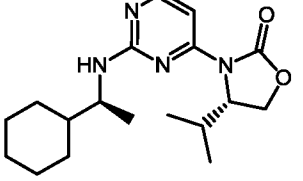
1	2	3
4	5	6

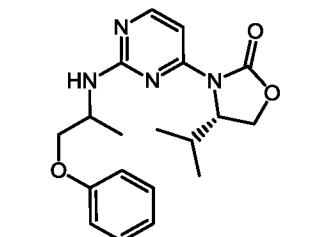
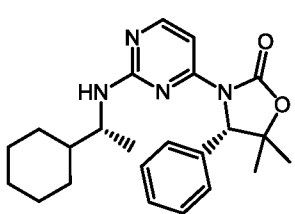
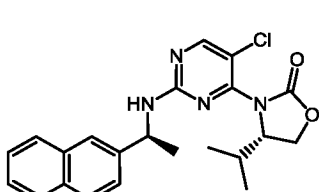
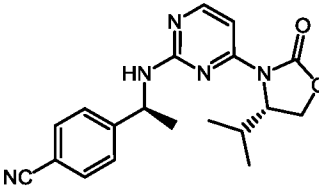
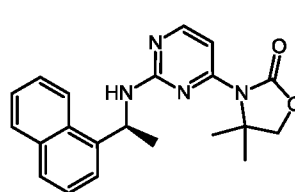
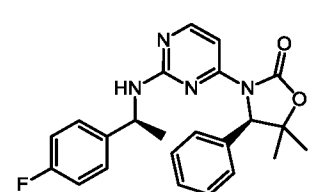
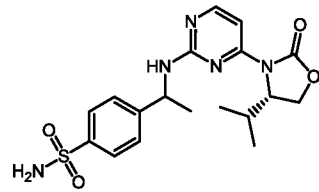
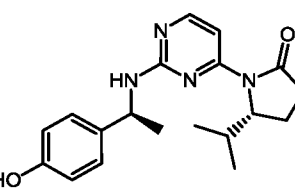
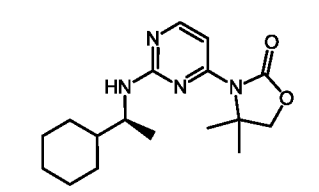
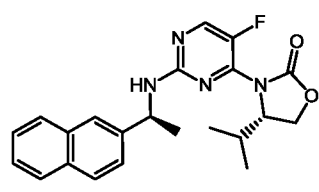
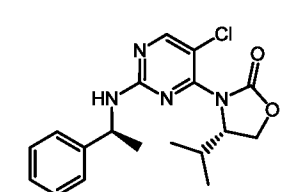
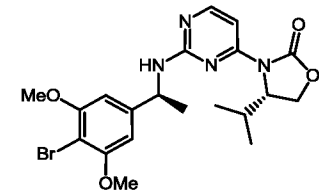
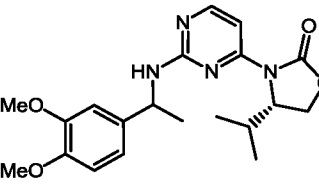
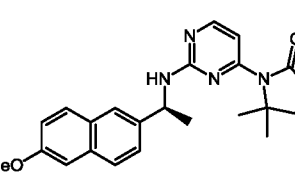
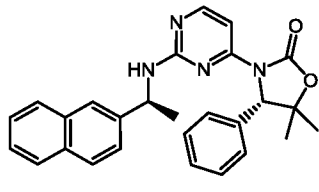
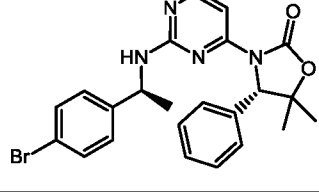
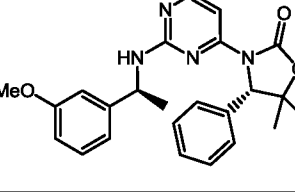
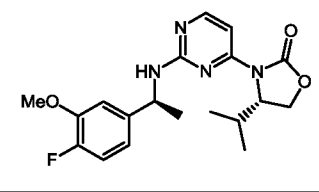
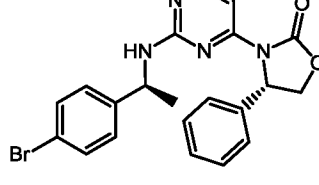
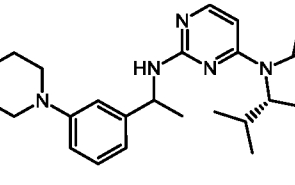
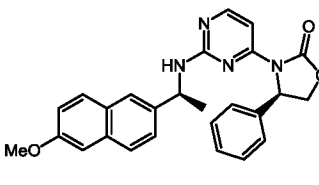
<p style="text-align: center;">7</p> 	<p style="text-align: center;">8</p> 	<p style="text-align: center;">9</p> 
<p style="text-align: center;">10</p> 	<p style="text-align: center;">11</p> 	<p style="text-align: center;">12</p> 
<p style="text-align: center;">13</p> 	<p style="text-align: center;">14</p> 	<p style="text-align: center;">15</p> 
<p style="text-align: center;">16</p> 	<p style="text-align: center;">17</p> 	<p style="text-align: center;">18</p> 
<p style="text-align: center;">19</p> 	<p style="text-align: center;">20</p> 	<p style="text-align: center;">21</p> 
<p style="text-align: center;">22</p> 	<p style="text-align: center;">23</p> 	<p style="text-align: center;">24</p> 



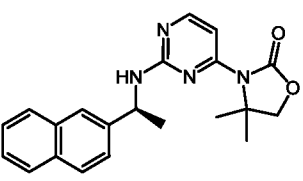
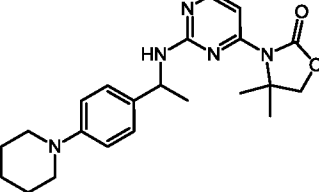
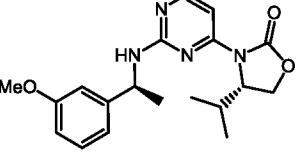
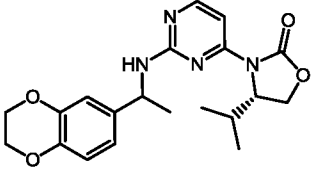
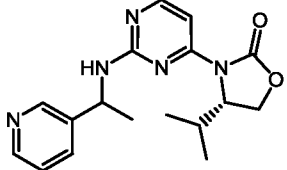
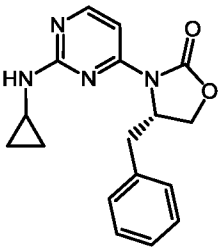
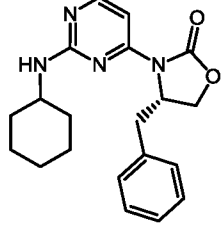
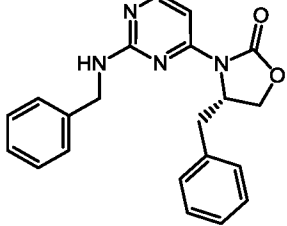
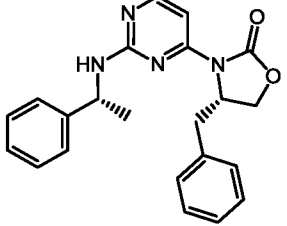
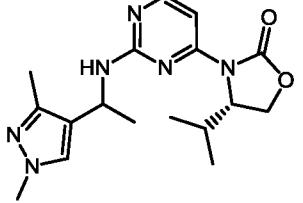
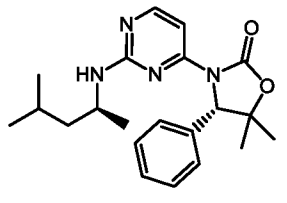
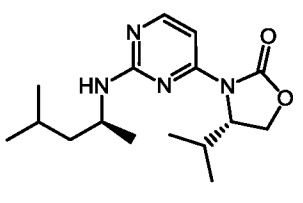
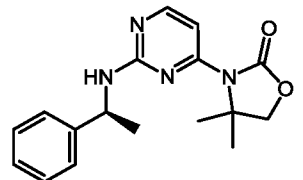
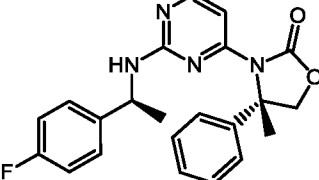
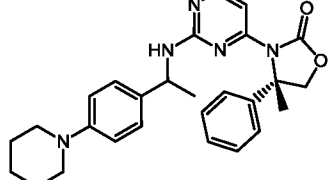
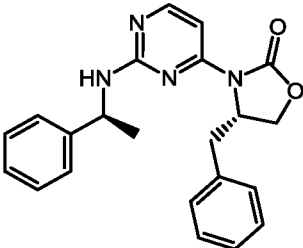
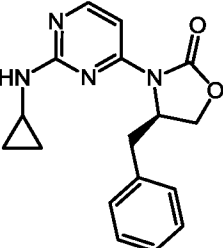
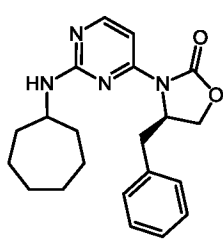


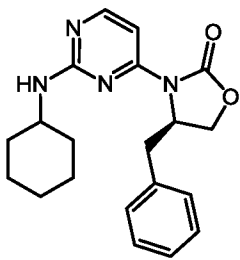
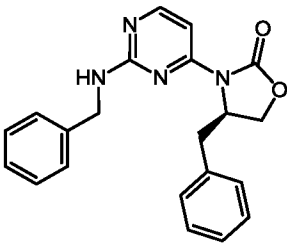
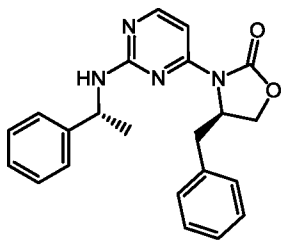
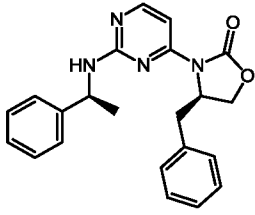
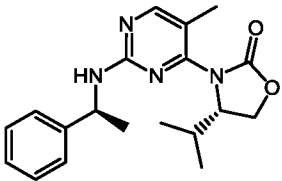
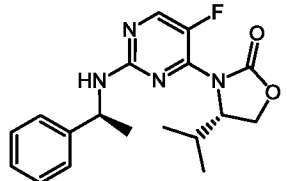
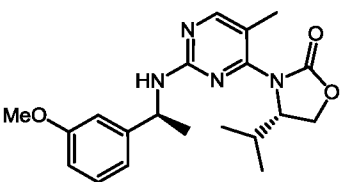
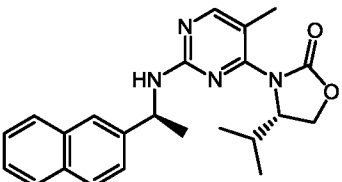
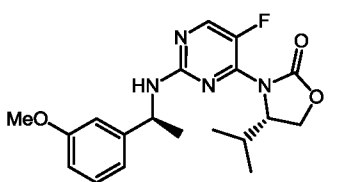
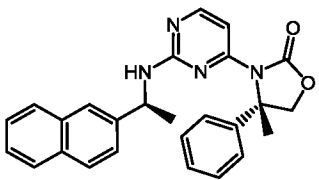
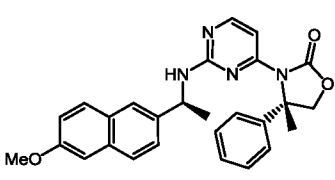
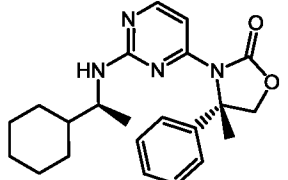
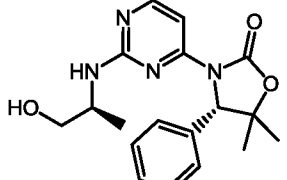
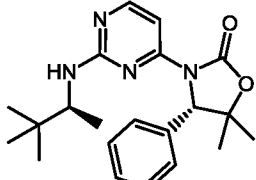
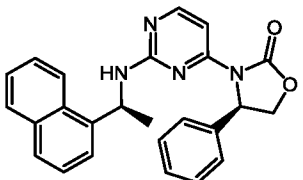
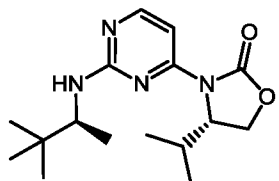
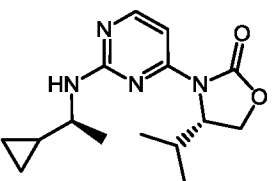
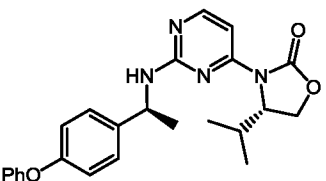
<p>64</p> 	<p>65</p> 	<p>66</p> 
<p>67</p> 	<p>68</p> 	<p>69</p> 
<p>70</p> 	<p>71</p> 	<p>72</p> 
<p>73</p> 	<p>74</p> 	<p>75</p> 
<p>76</p> 	<p>77</p> 	<p>78</p> 
<p>79</p> 	<p>80</p> 	<p>81</p> 
<p>82</p> 	<p>83</p> 	<p>84</p> 
<p>85</p> 	<p>86</p> 	<p>87</p> 

<p>85</p> 	<p>86</p> 	<p>87</p> 
<p>88</p> 	<p>89</p> 	<p>90</p> 
<p>91</p> 	<p>92</p> 	<p>93</p> 
<p>94</p> 	<p>95</p> 	<p>96</p> 
<p>97</p> 	<p>98</p> 	<p>99</p> 
<p>100</p> 	<p>101</p> 	<p>102</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 
<p>103</p> 	<p>104</p> 	<p>105</p> 

<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 
<p>109</p> 	<p>110</p> 	<p>111</p> 
<p>112</p> 	<p>113</p> 	<p>114</p> 
<p>115</p> 	<p>116</p> 	<p>117</p> 
<p>118</p> 	<p>119</p> 	<p>120</p> 
<p>121</p> 	<p>122</p> 	<p>123</p> 
<p>124</p> 	<p>125</p> 	<p>126</p> 



<p>127</p> 	<p>128</p> 	<p>129</p> 
<p>130</p> 	<p>131</p> 	<p>132</p> 
<p>133</p> 	<p>134</p> 	<p>135</p> 
<p>136</p> 	<p>137</p> 	<p>138</p> 
<p>139</p> 	<p>140</p> 	<p>141</p> 
<p>142</p> 	<p>143</p> 	<p>144</p> 

<p>145</p> 	<p>146</p> 	<p>147</p> 
<p>148</p> 	<p>149</p> 	<p>150</p> 
<p>151</p> 	<p>152</p> 	<p>153</p> 
<p>154</p> 	<p>155</p> 	<p>156</p> 
<p>157</p> 	<p>158</p> 	<p>159</p> 
<p>160</p> 	<p>161</p> 	<p>162</p> 

163	164	165
166	167	168
169		

Таблиця 6

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 5

Приклад: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. (інші розчинники описані)	РХМС
1: (S)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,19-7,11 (м, 5H), 7,01 (шир.с 2H), 5,48 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	МСВР(B) m/z 389,1987 (M+H) <sup>+</sup>
2: 3-(2-(1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 5H), 7,22-7,15 (м, 1H), 5,04 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,43 (схт, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (тд, J=9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,92 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 284,1275 M <sup>+</sup>
3: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 5H), 7,22-7,13 (м, 1H), 5,04 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H)	МСВР(B) m/z 326,1745 M <sup>+</sup>
4: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 5H), 7,23-7,15 (м, 1H), 4,96 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 (шир.с, 1H), 4,34-4,23 (м, 2H), 2,72-2,58 (м, 1H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 326,1746 M <sup>+</sup>
5: (S)-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,28-7,05 (м, 10H), 5,84 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 2H), 4,88 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,24 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 361,1666 (M+H) <sup>+</sup>

6: (S)-4-феніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,18 (м, 11H), 5,55 (шир.с, 1H), 4,74 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,18 (дд, J=8,3, 3,8 Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,7 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 360,1591 M <sup>+</sup>
7: (S)-3-(2-(циклопентиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 6H), 5,80 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,20 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,79 (шир.м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,72-1,53 (м, 4H), 1,49-1,35 (м, 3H)	MCBP(B) m/z 325,1671 (M+H) <sup>+</sup>
8: (S)-3-(2-(циклопропіламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 5,86 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,26 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 2,40 (шир.с, 1H), 0,64-0,71 (м, 1H), 0,54 (шир.с, 1H), 0,44-0,37 (м, 1H), 0,25 (шир.с, 1H)	MCBP(B) m/z 297,1356 (M+H) <sup>+</sup>
9: (S)-3-(2-(циклогептиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 6H), 5,82 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,21 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 3,57 (шир.с, 1H), 1,90 (шир.с, 1H), 1,69-1,42 (м, 8H), 1,32-1,18 (м, 3H)	MCBP(B) m/z 353,1961 (M+H) <sup>+</sup>
10: (R)-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,18 (м, 11H), 5,54 (шир.с, 1H), 4,74 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,18 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,6 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 361,1712 (M+H) <sup>+</sup>
11: (R)-4-феніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,05 (м, 10H), 5,84 (дд, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,88 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,24 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 361,1661 (M+H) <sup>+</sup>
12: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-фенілпропіламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 5H), 7,22-7,15 (м, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 1,84 (квін, J=7,3 Гц, 2H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,59 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
13: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-фенілпропіламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 5H), 7,24-7,16 (м, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,52 (шир.с, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 2,66 (тд, J=6,9, 3,8 Гц, 1H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1976 (M+H) <sup>+</sup>
14: наданий (S)-4-бензгідріл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 3H), 7,20-7,16 (шир.м, 6H), 7,00 (шир.с, 5H), 6,72 (шир.с, 2H), 5,76-5,68 (м, 1H), 5,04 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,47 (дд, J=9,1, 2,5 1H), 1,44 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 451,2126 (M+H) <sup>+</sup>
15: (4S,5R)-4-метил-5-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 8H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,10-7,07 (м, 1H), 5,80 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,10-4,92 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,37 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1823 (M+H) <sup>+</sup>
16: 3-(2-(циклопентиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,48 (т, J=8,1 Гц, 2H), 4,22-4,16 (м, 3H), 2,02 (дкв, J=12, 6,1 Гц, 2H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,67-1,47 (м, 4H)	MCBP(B) m/z 248,1275 M <sup>+</sup>
17: (S)-4-бензил-3-(2-(циклопентиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 6H), 5,14-5,04 (м, 1H), 4,36 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,33-4,24 (м, 2H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,06 (дд, J=13, 8,3 Гц, 1H), 2,11-1,98 (м, 2H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 4H)	MCBP(B) m/z 338,1749 M <sup>+</sup>

18: (R)-4-бензил-3-(2-(циклопентиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 6H), 5,14-5,05 (м, 1H), 4,36 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,06 (дд, J=13, 8,3 Гц, 1H), 2,13-1,99 (м, 2H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,70-1,51 (м, 4H)	MCBP(B) m/z 338,1748 M <sup>+</sup>
19: (4R,5S)-4-метил-5-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48-7,28 (м, 10H), 7,24-7,21 (м, 1H), 5,70 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,96-4,90 (м, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (д, J=6,6 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1824 (M+H) <sup>+</sup>
20: (S)-4-бензгідрил-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,35-7,22 (м, 5H), 7,19-7,10 (м, 5H), 7,01-6,99 (м, 2H), 6,89 (шир.с, 2H), 5,26 (шир.с, 1H), 5,09 (шир.с, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 4,54-4,44 (м, 2H), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 451,2134 (M+H) <sup>+</sup>
21: (R)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 5H), 7,20-7,17 (м, 1H), 4,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,44 (шир.с, 1H), 4,32 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,25 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,65 (дтд, J=14, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,51 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 327,1824 (M+H) <sup>+</sup>
22: (R)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 5H), 7,19-7,16 (м, 1H), 5,04 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 1,88 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 327,1821 (M+H) <sup>+</sup>
23: (S)-4-ізопропіл-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 5H), 7,19-7,16 (м, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 1,99 (шир.с, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,41 (с, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 355,2132 (M+H) <sup>+</sup>
24: (S)-4-ізопропіл-5,5-диметил-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 5H), 7,18-7,15 (м, 1H), 4,93 (шир.с, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 2,25 (тд, J=6,8, 3,5 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,09 (шир.с, 3H), 1,03 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 355,2128 (M+H) <sup>+</sup>
25: (4R,5S)-4-метил-5-феніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 8H), 7,20 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,10-7,06 (м, 1H), 5,80 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,30 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1823 (M+H) <sup>+</sup>
26: (4S,5R)-4-метил-5-феніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48-7,28 (м, 10H), 7,24-7,20 (м, 1H), 5,69 (шир.с, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,5 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1819 (M+H) <sup>+</sup>
27: (S)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 3H), 7,36-7,29 (м, 5H), 7,22-7,17 (м, 3H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,55 (шир.с, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 389,1974 (M+H) <sup>+</sup>
28: (S)-3-(2-((S)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 4H), 5,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,36 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,01 (ддд, J=16, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 2,94-2,81 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 339,1825 (M+H) <sup>+</sup>

29: (S)-3-(2-((R)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29-7,15 (м, 4H), 5,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H), 3,03 (ддд, J=16, 8,8, 3,3 Гц, 1H), 2,86 (дт, J=16, 8,0 Гц, 1H), 2,64-2,50 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 1H), 0,93 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 339,1830 (M+H) <sup>+</sup>
30: (4R,5S)-4,5-дифеніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 5H), 7,13-7,08 (м, 6H), 7,03-7,00 (м, 2H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,76 (шир.с, 1H), 4,53 (шир.с, 1H), 1,11 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 437,1982 (M+H) <sup>+</sup>
31: (S)-4-ізобутил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 7,21-7,18 (м, 1H), 5,18 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,46 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 1,57 (шир.с, 2H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (шир.с, 1H), 0,82 (шир.с, 3H), 0,73 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
32: (S)-4-ізобутил-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 5H), 7,21-7,18 (м, 1H), 5,16 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,42 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,58 (ддд, J=13, 10, 4,8 Гц, 1H), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,5 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1972 (M+H) <sup>+</sup>
33: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-піридин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,49-8,48 (м, 1H), 8,13 (дд, J=10, 5,8 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,60 (шир.с, 0,5H), 4,34-4,22 (м, 2,5H), 2,63-2,56 (м, 0,5H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,53 (шир.с, 0,5H), 0,97 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,83 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,65 (шир.с, 1,5H), 0,55 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 328,1762 (M+H) <sup>+</sup>
34: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-піридин-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,45-8,43 (м, 2H), 8,14 (дд, J=12, 5,6 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 5,05 (кв, J=7,1 Гц, 0,5H), 4,99-4,95 (шир.м, 0,5H), 4,59 (шир.с, 0,5H), 4,33-4,26 (м, 2,5H), 2,64-2,59 (м, 0,5H), 1,53 (д, J=7,1 Гц, 3,5H), 0,97 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,62 (шир.с, 1,5H), 0,57 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 328,1772 (M+H) <sup>+</sup>
35: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(нафталін-1-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,19-8,16 (м, 2H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 2H), 5,80 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 4,05 (шир.с, 1H), 1,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,15 (шир.с, 1H), 0,23 (шир.с, 3H), -0,31 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 377,1969 (M+H) <sup>+</sup>
36: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(4-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 6,87-6,83 (м, 2H), 4,93 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,52 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,65 (ддт, J=10, 6,9, 3,5, 1H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 357,1928 (M+H) <sup>+</sup>
37: (4S,5R)-4,5-дифеніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12-7,09 (м, 6H), 7,06-7,03 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 5H), 6,83-6,81 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 4,86-4,81 (шир.м, 1H), 1,42 (д, J=6,5 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 437,1984 (M+H) <sup>+</sup>

38: (4S,5R)-4,5-дифеніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11-8,09 (м, 1Н), 7,47 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,32-7,20 (м, 5Н), 7,12-7,07 (м, 6Н), 7,02-6,99 (м, 2Н), 6,86 (д, J=6,5 Гц, 2Н), 5,98-5,93 (шир.м, 1Н), 5,75 (шир.с, 1Н), 4,53 (шир.с, 1Н), 1,11 (шир.с, 3Н)	MCBP(B) m/z 437,1970 (M+H) <sup>+</sup>
39: (4R,5S)-4,5-дифеніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,11-7,09 (м, 6Н), 7,05-7,03 (м, 2Н), 7,00-6,95 (м, 5Н), 6,82-6,80 (м, 2Н), 6,09 (с, 2Н), 4,87-4,81 (шир.м, 1Н), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3Н)	MCBP(B) m/z 437,1975 (M+H) <sup>+</sup>
40: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(нафталін-1-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,16 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,56-7,45 (м, 3Н), 7,42-7,38 (м, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,81 (кв, J=6,6 Гц, 1Н), 4,15 (шир.с, 1Н), 4,03 (шир.с, 1Н), 2,56 (тд, J=7,1, 3,5 Гц, 1Н), 1,65 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,78 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,74 (шир.с, 3Н)	MCBP(B) m/z 377,1981 (M+H) <sup>+</sup>
41: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,85-6,82 (м, 2Н), 4,98 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,67-4,63 (м, 1Н), 4,34-4,27 (м, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 1,94 (шир.с, 1Н), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н), 0,61 (шир.с, 3Н)	MCBP(B) m/z 357,1922 (M+H) <sup>+</sup>
42: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-піримідин-5-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	9,11 (с, 1Н), 9,03 (с, 2Н), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,69-7,66 (м, 2Н), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,35 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,11 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,65 (шир.с, 1Н), 4,35-4,26 (м, 2Н), 1,80 (шир.с, 1Н), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,66 (шир.с, 3Н), 0,55 (шир.с, 3Н)	MCBP(B) m/z 405,2035 (M+H) <sup>+</sup>
43: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,80-7,75 (м, 4Н), 7,51-7,48 (м, 1Н), 7,43-7,36 (м, 2Н), 7,32 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,15-5,07 (м, 1Н), 4,36 (шир.с, 1Н), 4,24 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1Н), 4,14-4,06 (шир.м, 1Н), 2,67 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 1Н), 1,60 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,83 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	MCBP(B) m/z 377,1984 (M+H) <sup>+</sup>
44: (R)-3-(2-((S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	8,09-8,07 (м, 1Н), 7,41-7,18 (м, 8Н), 7,12-7,07 (м, 2Н), 5,21 (с, 1Н), 4,99-4,93 (м, 1Н), 1,50 (с, 3Н), 1,24 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,98 (с, 3Н)	MCBP(B) m/z 407,188 (M+H) <sup>+</sup>
45: (R)-4-ізобутил-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36-7,27 (м, 5Н), 7,22-7,17 (м, 1Н), 5,18 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,82-4,78 (м, 1Н), 4,46 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 4,22 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1Н), 1,62-1,54 (м, 2Н), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,36-1,30 (м, 1Н), 0,82 (шир.с, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н)	MCBP(B) m/z 341,1967 (M+H) <sup>+</sup>
46: (4S,5R)-5-метил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,05 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,31-7,26 (м, 3Н), 7,19-7,11 (м, 5Н), 7,02 (шир.с, 2Н), 5,80 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,11-5,04 (м, 1Н), 4,85 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,97 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	MCBP(B) m/z 375,1828 (M+H) <sup>+</sup>
47: (4S,5R)-5-метил-4-феніл-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,06 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,43-7,40 (м, 3Н), 7,37-7,30 (м, 5Н), 7,23-7,17 (м, 3Н), 5,51 (шир.д, J=7,1 Гц, 1Н), 4,99 (квін, J=6,8 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 1,16 (шир.д, J=6,3 Гц, 3Н), 0,95 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	MCBP(B) m/z 375,1819 (M+H) <sup>+</sup>

48: (S)-4-бензил-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 10H), 5,34 (шир.с, 1H), 5,14 (квін, J=7,0 Гц, 1H), 4,85 (дд, J=10, 3,5 Гц, 1H), 3,22 (шир.д, J=14 Гц, 1H), 2,72 (шир.с, 1H), 1,57 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,33 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 403,2133 (M+H) <sup>+</sup>
49: (R)-4-ізобутил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 5H), 7,21-7,17 (м, 1H), 5,16 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,69 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,41 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,57 (ддд, J=13, 10, 4,8 Гц, 1H), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1973 (M+H) <sup>+</sup>
50: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,15 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 4H), 7,49-7,38 (м, 3H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,18 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,20 (шир.с, 1H), 1,60 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,59 (шир.с, 1H), 0,34 (шир.с, 6H)	MCBP(B) m/z 377,1979 (M+H) <sup>+</sup>
51: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-пара-толілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 4,32 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 4,25 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,65 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1972 (M+H) <sup>+</sup>
52: (S)-4-бензил-5,5-диметил-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,38-7,21 (м, 10H), 5,32 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,69-4,68 (шир.м, 1H), 3,34 (дд, J=15, 4,0 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=15, 9,5 Гц, 1H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 403,2133 (M+H) <sup>+</sup>
53: (S)-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-4-(піридин-3-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) 8,56-8,53 (шир.м, 2H), 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,30-7,16 (м, 6H), 5,77 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 5,26 (шир.с, 1H), 4,83 (шир.с, 1H), 4,81 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 362,1620 (M+H) <sup>+</sup>
54: 4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) 8,06 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,37-7,20 (м, 4H), 7,13-6,99 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87 (шир.с, 0,5H), 5,67 (шир.с, 0,5H), 5,01 (шир.с, 0,5H), 4,82 (шир.с, 0,5H), 4,64 (шир.с, 0,5H), 3,83 (с, 1,5H), 3,78 (с, 1,5H), 3,36 (шир.с, 0,5H), 1,66 (с, 1,5H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 1,49 (с, 1,5H), 1,29-1,27 (м, 1,5H), 1,04 (с, 1,5H), 1,00 (с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 419,2093 (M+H) <sup>+</sup>
55: (R)-3-(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 8H), 7,09 (шир.д, J=7,1 Гц, 2H), 5,69 (шир.дд, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 4,76 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=44, 15 Гц, 2H), 4,19 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H)	MCBP(B) m/z 347,1512 (M+H) <sup>+</sup>
56: (S)-3-(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 8H), 7,09 (шир.д, J=7,1 Гц, 2H), 5,71 (шир.м, 1H), 4,78 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=45, 15 Гц, 2H), 4,21 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H)	MCBP(B) m/z 347,1499 (M+H) <sup>+</sup>



57: (S)-3-(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=4,6 Гц, 4H), 7,20 (дкв, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,56 (дд, J=51, 16 Гц, 2H), 4,35-4,29 (м, 2H), 2,31 (шир.с, 1H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,72 (шир.д, J=6,6 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 312,1584 M <sup>+</sup>
58: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,01-6,98 (м, 2H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,44-4,39 (м, 2H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,21-3,18 (м, 4H), 2,60 (дтт, J=10, 6,9, 3,5 Гц, 1H), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 425,2651 (M+H) <sup>+</sup>
59: (S)-3-(2-((S)-1-(3,5-бис(трифторметил)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	8,17 (шир.д, J=5,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,21 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,33-4,25 (м, 2H), 1,69 (шир.с, 1H), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,57 (шир.с, 6H)	MCBP(B) m/z 463,1564 (M+H) <sup>+</sup>
60: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(6-метоксинафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 5,15 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,29 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,24-4,19 (шир.м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,74 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,39 (шир.с, 6H)	MCBP(B) m/z 407,2084 (M+H) <sup>+</sup>
61: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-6,90 (м, 2H), 6,75 (ддд, J=8,1, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,46 (шир.с, 1H), 4,34-4,23 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,65 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 357,1927 (M+H) <sup>+</sup>
62: (S)-3-(2-((S)-1-(3-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,14 (д, J 5,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,20 (т, J=7,1 Гц, 1H), 5,01 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,83 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,59 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 405,0937 (M+H) <sup>+</sup>
63: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,13 (д, J 5,8 Гц, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,35 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 4,98 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 1,73 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 405,0912 (M+H) <sup>+</sup>
64: (S)-3-(2-(1-(нафталін-1-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,90 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,22 (шир.с, 1H), 3,98 (шир.с, 1H), 3,37 (шир.с, 1H), 1,65 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 335,1500 (M+H) <sup>+</sup>
65: (S)-3-(2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 5H), 5,80 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 5,07 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,79 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 411,1820 (M+H) <sup>+</sup>

66: (R)-3-(2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,47-7,40 (м, 5H), 7,38-7,29 (м, 4H), 5,53 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,82 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,68 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 411,1821 (M+H) <sup>+</sup>
67: (S)-3-(2-((R)-1-(3-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J 5,8 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,94-4,86 (м, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,33 (дд, J=9,1, 2,5, 1H), 4,26 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,65 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 405,0930 (M+H) <sup>+</sup>
68: (S)-3-(2-((R)-1-(4-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J 5,8 Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,35 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,44 (шир.с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 2,63 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 405,0934 (M+H) <sup>+</sup>
69: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,89-6,87 (м, 2H), 6,75-6,73 (м, 1H), 4,99 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 357,1918 (M+H) <sup>+</sup>
70: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-пара-толілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,99 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,86 (шир.с, 1H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1977 (M+H) <sup>+</sup>
71: (S)-4-трет-бутил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 2H), 5,00 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 4,41-4,33 (м, 2H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,55 (шир.с, 9H)	MCBP(B) m/z 341,1979 (M+H) <sup>+</sup>
72: (S)-4-трет-бутил-3-(2-((R)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 3H), 7,19-7,15 (м, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,39 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,15 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H)	MCBP(B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
73: (R)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 3H), 7,34-7,28 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,86-6,83 (м, 2H), 6,78-6,76 (м, 1H), 5,58 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 4,74 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,66-4,61 (м, 1H), 4,18 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 391,1768 (M+H) <sup>+</sup>
74: (S)-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-(піридин-2-іл)оксазолідин-2-он	8,55 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,43 (шир.с, 1H), 7,26-7,15 (м, 4H), 7,06 (шир.с, 2H), 6,92 (шир.с, 1H), 5,84 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 4,88-4,78 (м, 2H), 4,48 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 362,1624 (M+H) <sup>+</sup>
75: (S)-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-(піридин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,43 (шир.с, 2H), 8,16 (шир.д, J=5,0 Гц, 1H), 7,65 (шир.с, 1H), 7,36-7,09 (шир.м, 6H), 6,90 (шир.с, 1H), 5,88 (шир.с, 1H), 4,83 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,78 (шир.с, 1H), 4,23 (шир.с, 1H), 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 362,1623 (M+H) <sup>+</sup>

76: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(3-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,36 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,05-4,99 (м, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,33 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 4,24 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 395,1686 (M+H) <sup>+</sup>
77: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(4-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,39 (шир.с, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 2,63 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 395,1698 (M+H) <sup>+</sup>
78: (S)-3-(2-((R)-1-(2-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 5,28 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,32 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 4,24 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,64 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 345,1727 (M+H) <sup>+</sup>
79: (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 3H), 7,36-7,21 (м, 6H), 7,15-7,13 (м, 2H), 5,40 (шир.с, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 4,15 (шир.с, 1H), 1,63 (шир.с, 3H), 1,15 (д, J 6,6 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1809 (M+H) <sup>+</sup>
80: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-морфолінофеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 2H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,35-4,27 (м, 2H), 3,82-3,80 (м, 4H), 3,09-3,07 (м, 4H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 412,2359 (M+H) <sup>+</sup>
81: (4R)-4-метил-4-феніл-3-(2-((1-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		MCBP(B) m/z 441,2049 (M+H) <sup>+</sup>
82: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бром-3,5-диметоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,33-4,23 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,55 (шир.с, 6H)	MCBP(B) m/z 465,1134 (M+H) <sup>+</sup>
83: (4S)-3-(2-(1-(1H-індол-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,09 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,52 (с, 0,5H), 7,46 (с, 0,5H), 7,32-7,29 (м, 2H), 7,19-7,18 (м, 1H), 7,10 (ддд, J=14, 8,6, 1,5 Гц, 1H), 6,36 (дт, J=4,0, 3,0 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=6,9 Гц, 0,5H), 5,05 (кв, J=6,8 Гц, 0,5H), 4,64 (шир.с, 0,5H), 4,50 (шир.с, 0,5H), 4,33-4,19 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 0,5H), 1,86 (шир.с, 0,5H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,57 (шир.с, 1,5H), 0,46 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 366,1928 (M+H) <sup>+</sup>
84: (S)-3-(2-((S)-1-(5-бром-6-метоксинафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	δ 8,16-8,12 (м, 2H), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,18 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,60-4,54 (м, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,72 (шир.с, 1H), 1,61 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,39 (шир.д, J=6,6 Гц, 3H), 0,43 (шир.д, J=6,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 485,1184 (M+H) <sup>+</sup>

85: (S)-3-(2-((R)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 3H), 7,04-6,98 (м, 2H), 4,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 4,35-4,25 (м, 2H), 2,64 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 345,1725 (M+H) <sup>+</sup>
86: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(2-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 5,58 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,70 (дт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 4,38-4,31 (м, 2H), 2,58 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 1,50 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 395,1706 (M+H) <sup>+</sup>
87: (R)-4-метил-3-(2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он		MCBP(B) m/z 425,1967 (M+H) <sup>+</sup>
88: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 3H), 7,03-6,97 (м, 2H), 5,03 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,66-4,63 (шир.м, 1H), 4,35-4,27 (м, 2H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 345,1724 (M+H) <sup>+</sup>
89: (R)-4-метил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H) 7,32-7,20 (м, 8H), 6,99 (шир.с, 2H), 5,20 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 1H), 4,32-4,27 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1822 (M+H) <sup>+</sup>
90: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(2-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 3H), 7,20-7,16 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,86-6,82 (м, 1H), 5,28 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,86 (шир.с, 1H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 357,1924 (M+H) <sup>+</sup>
91: (S)-3-(2-(1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 4H), 7,52 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,23 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,46-4,33 (м, 2H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 1,61 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 335,1509 (M+H) <sup>+</sup>
92: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)-6-метилпіримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он гідрохлорид	(CDCl <sub>3</sub> ) 15,12 (шир.с, 1H), 9,23 (шир.с, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,24 (дд, J=8, 8 Гц, 1H), 6,92-6,72 (м, 3H), 5,04-4,86 (м, 1H), 4,72-4,51 (м, 1H), 4,42-4,25 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,64 (шир.с, 3H), 0,73 (д, J=8 Гц, 3H), 0,64 (д, J=8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 371,2082 (M+H) <sup>+</sup>
93: (S)-4-ізопропіл-3-(6-метил-2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,57-7,19 (м, 6H), 5,05-4,86 (м, 1H), 4,63-4,09 (м, 3H), 2,561/2,49 (2×с, 3H), 1,91-1,70 (м, 1H), 1,62/1,54 (2×д, 3H), 0,75-0,45 (м, 6H)	MCBP(B) m/z 341,1982 (M+H) <sup>+</sup>
94: (S)-3-(2-((S)-3-метилбутан-2-іл)аміно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 4H), 6,95-6,82 (м, 1H), 5,83-5,73 (м, 1H), 4,82 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,15 (шир.с, 1H), 1,37-1,21 (м, 1H), 0,97 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,58 (шир.с, 3H), 0,47 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 327,1822 (M+H) <sup>+</sup>

95: (S)-5,5-диметил-3-(2-(((S)-3-метилбутан-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,18 (шир.с 1H), 6,93-6,79 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,30-1,14 (м, 1H), 0,96 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,54 (д, J=5,0 Гц, 3H), 0,43 (д, J=5,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 355,2123 (M+H) <sup>+</sup>
96: 3-(2-(((3r, 5r, 7r)-адамантан-1-ілметил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,11 (шир.с, 1H), 7,15 (шир.с, 1H), 4,52-4,36 (м, 2H), 4,09 (шир.с, 2H), 3,03 (шир.с, 2H), 1,92 (шир.с, 3H), 1,74-1,31 (м, 12H)	MCBP(B) m/z 329,1971 (M+H) <sup>+</sup>
97: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,08 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,33-4,25 (м, 2H), 1,57 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,60 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 395,1686 (M+H) <sup>+</sup>
98: 3-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензонітрил	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,09 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,35-4,27 (м, 2H), 1,74 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 352,1764 (M+H) <sup>+</sup>
99: (S)-3-(2-((S)-1-(3-хлорфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32 (шир.с, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 1H), 5,02 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,27 (м, 2H), 1,82 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,59 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 361,1424 (M+H) <sup>+</sup>
100: (4R)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,06 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 3H), 6,95-6,89 (м, 2H), 6,81-6,78 (м, 1H), 5,46 (с, 0,5H), 5,25 (с, 0,5H), 4,73-4,68 (м, 0,5H), 4,60-4,55 (м, 0,5H), 3,12-3,07 (м, 4H), 1,73-1,68 (м, 4H), 1,65 (с, 1,5H), 1,61-1,57 (м, 2H), 1,54 (с, 1,5H), 1,41 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 0,99 (д, J=4,7 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 472,2715 (M+H) <sup>+</sup>
101: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(2-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 5,35 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,65 (дт, J=8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,64 (шир.д, J=5,5 Гц, 3H), 0,58 (шир.д, J=6,3 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 395,1682 (M+H) <sup>+</sup>
102: 4,4-диметил-3-(2-(1-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,69-7,65 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 5,34 (шир.с, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,58 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 379,1890 (M+H) <sup>+</sup>
103: (S)-3-(2-(((3S, 5S, 7S)-адамантан-1-ілметил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,20 (шир.с, , 1H), 7,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 4,44-4,33 (м, 2H), 3,11-2,85 (м, 2H), 2,54 (шир.с, 1H), 1,92 (шир.с, 3H), 1,70-1,53 (м, 6H), 1,47 (шир.с, , 6H), 0,93 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (д, J=6,5 Гц, 3H);	MCBP(B) m/z 371,2448 (M+H) <sup>+</sup>
104: (S)-3-(2-(((S)-1-циклогексилетил)аміно)-піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,09 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 3H), 6,83 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,36 (шир.с, 1H), 1,72-1,23 (м, 9H), 1,02-0,82 (м, 10H), 0,62 (с, 1H), 0,20-0,04 (м, 1H)	MCBP(B) m/z 395,2446 (M+H) <sup>+</sup>

105: (S)-3-(2-(((S)-1-циклогексилетил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,19-7,09 (м, 2H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,77 (шир.с, 1H), 2,47 (шир.с, 1H), 1,76-1,58 (м, 5H), 1,43-1,35 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 6H), 0,97-0,88 (м, 5H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 333,2288 (M+H) <sup>+</sup>
106: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-феноксипропан-2-іл)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,18 (шир.с, 1H), 6,96-6,85 (м, 3H), 4,70-4,52 (м, 1H), 4,39-4,19 (м, 3H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,92-3,78 (м, 1H), 2,46 (шир.с, 1H), 1,29-1,21 (м, 3H), 0,93-0,58 (м, 6H)	MCBP(B) m/z 357,1921 (M+H) <sup>+</sup>
107: (S)-3-(2-(((R)-1-циклогексилетил)аміно)-піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,38-7,12 (м, 6H), 6,71 (шир.с, 1H), 5,36 (с, 1H), 1,77-1,56 (м, 9H), 1,31-1,05 (м, 4H), 0,92 (с, 6H), 0,48 (шир.с, 2H)	MCBP(B) m/z 395,2440 (M+H) <sup>+</sup>
108: (S)-3-(5-хлор-2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,29 (с, 1H), 7,84-7,74 (м, 4H), 7,49-7,43 (м, 3H), 5,76 (шир.с, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 4,31 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 1,66 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,40-1,30 (м, 1H), 0,52 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,27 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 411,1588 (M+H) <sup>+</sup>
109: 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензонітрил	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 3H), 7,36 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,08 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,60 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,65 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 352,1775 (M+H) <sup>+</sup>
110: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(нафталін-1-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 5,66 (шир.с, 2H), 3,78-3,69 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 363,1822 (M+H) <sup>+</sup>
111: (R)-3-(2-((S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,41-7,07 (м, 10H), 5,21 (с, 3H), 4,96 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,24 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 407,188 (M+H) <sup>+</sup>
112: 4-(1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)-етил)-бензолсульфонамід	8,13 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,11 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,7 Гц, 0,5H), 7,35 (д, J=5,7 Гц, 0,5H), 5,09 (кв, J=6,9 Гц, 0,5H), 5,03-4,97 (шир.м, 0,5H), 4,61 (шир.с, 0,5H), 4,33-4,24 (м, 2,5H), 2,66-2,58 (м, 0,5H), 1,62 (шир.с, 0,5H), 1,532 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,527 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,98 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,84 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,67 (шир.с, 1,5H), 0,56 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 406,1553 (M+H) <sup>+</sup>
113: (S)-3-(2-((S)-1-(4-гідроксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J 8,1 Гц, 2H), 6,72-6,68 (м, 2H), 4,95 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 1,47 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 343,1776 (M+H) <sup>+</sup>
114: (S)-3-(2-(1-циклогексилетиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4-диметил-оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,87 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 1,83-1,68 (м, 6H), 1,75 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,48 (дддд, J=12, 8,7, 5,7, 2,8 Гц, 1H), 1,28-1,03 (м, 4H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 319,2132 (M+H) <sup>+</sup>

115: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,15 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 4H), 7,49-7,42 (м, 3H), 5,06-5,03 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 4,10-4,08 (м, 1H), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,33-1,26 (м, 1H), 0,38 (шир.с, 3H), 0,14 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 395,1884 (M+H) <sup>+</sup>
116: (S)-3-(5-хлор-2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,39-8,31 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,49-4,45 (м, 2H), 4,16 (шир.с, 1H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (шир.с, 1H), 0,86-0,78 (м, 3H), 0,48 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 361,1431 (M+H) <sup>+</sup>
117: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бром-3,5-диметоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,33-4,23 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,55 (шир.с, 6H)	MCBP(B) m/z 465,1134 (M+H) <sup>+</sup>
118: (4S)-3-(2-(1-(3,4-диметоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,10 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,97-6,85 (м, 3H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,65 (шир.с, 0,5H), 4,55 (шир.с, 0,5H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,80-3,79 (м, 6H), 2,69-2,61 (м, 0,5H), 1,87 (шир.с, 0,5H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,69 (шир.с, 1,5H), 0,60 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 387,2035 (M+H) <sup>+</sup>
119: (S)-3-(2-(1-(6-метоксинафталін-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4-диметиллоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 3H), 7,36 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 5,56 (шир.с, 1H), 5,07-5,03 (шир.м, 1H), 3,91-3,82 (м, 5H), 1,61 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 393,1925 (M+H) <sup>+</sup>
120: (S)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,52 (шир.с, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,18 (шир.с, 1H), 7,02 (шир.с, 2H), 6,99 (с, 3H), 5,43 (с, 1H), 5,02 (кв, 6,6 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 439,2131 (M+H) <sup>+</sup>
121: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 5H), 7,06 (шир.с, 2H), 6,92 (шир.с, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,42 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 467,1088 (M+H) <sup>+</sup>
122: (S)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 3H), 7,11-7,08 (м, 3H), 6,72 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,66 (шир.с, 1H), 6,62 (шир.с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,42 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 419,2067 (M+H) <sup>+</sup>
123: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фтор-3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,14 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,08-6,99 (м, 2H), 6,88 (ддд, J=8,5, 4,2, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,68 (дт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,99 (шир.с, 1H), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,75 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,66 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1824 (M+H) <sup>+</sup>
124: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,25-7,21 (м, 3H), 7,12 (дд, J=6,3, 2,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,80 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,87 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,79 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,43 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 439,0763 (M+H) <sup>+</sup>

125: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-морфоліно-феніл)-етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,215 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 8,212 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 7,52 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=5,8, 3,8 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 5,86 (квд, J=8,2, 4,0 Гц, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,42-4,33 (м, 2H), 2,62 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 0,5H), 2,28 (шир.с, 0,5H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,91 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=7,11 Гц, 1,5H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 1,5H)	MCBP(B) m/z 412,2342 (M+H) <sup>+</sup>
126: (R)-3-(2-((S)-1-(6-метоксинафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44-7,29 (м, 7H), 7,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 5,55 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,80 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,69 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,28 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 441,1929 (M+H) <sup>+</sup>
127: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(нафталін-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 4H), 7,51-7,43 (м, 3H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,65 (шир.с, 1H), 5,19-5,16 (шир.м, 1H), 3,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 363,1819 (M+H) <sup>+</sup>
128: 4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,39 (шир.с, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,04-3,99 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 4H), 1,75-1,69 (м, 8H), 1,61-1,57 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,34-1,29 (шир.м, 2H)	MCBP(B) m/z 396,2396 (M+H) <sup>+</sup>
129: (S)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 5H), 7,11 (т, J=7,8 Гц, 3H), 6,74-6,66 (м, 3H), 5,81 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,86-4,79 (м, 2H), 4,23 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,44 (д, J 7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 391,1771 (M+H) <sup>+</sup>
130: (4S)-3-(2-(1-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,09 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,34-7,33 (м, 1H), 6,81-6,71 (м, 3H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,65 (шир.с, 0,5H), 4,52 (шир.с, 0,5H), 4,36-4,27 (м, 2H), 4,20-4,17 (м, 4H), 2,66 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 0,5H), 1,99 (шир.с, 0,5H), 1,456 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,454 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,75 (шир.с, 1,5H), 0,63 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 385,1854 (M+H) <sup>+</sup>
131: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,545 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 8,540 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 8,39 (дт, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=11, 5,7 Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 5,12 (кв, J=7,1 Гц, 0,5H), 5,02 (м, 0,5H), 4,65 (шир.с, 0,5H), 4,42 (шир.с, 0,5H), 4,35-4,25 (м, 2H), 2,67-2,62 (м, 0,5H), 1,76 (шир.с, 0,5H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,70 (шир.с, 1,5H), 0,60 (шир.с, 1,5H)	MCBP(B) m/z 328,1771 (M+H) <sup>+</sup>
132: (S)-4-бензил-3-(2-(циклопропіламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 4H), 7,15 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,04-4,91 (м, 1H) 5,39 (шир.с, 1H), 4,25-4,11 (м, 2H), 3,51 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=13,3, 9,79 Гц, 1H), 2,76-2,69 (м, 1H), 0,84-0,71 (м, 2H), 0,60-0,47 (м, 2H)	MCBP(B) m/z 311,1515 (M+H) <sup>+</sup>



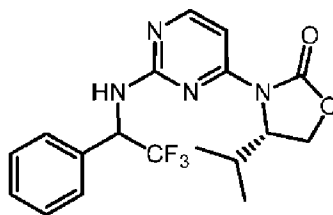
133: (S)-4-бензил-3-(2-(циклогексиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 7,26 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,56 (шир.с, 1H), 5,02 (ddd, J=9,9, 3,6, 3,5 Гц, 1H), 4,33-4,22 (м, 2H), 3,96-3,83 (м, 1H), 3,53 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=13,3, 9,8 Гц, 1H), 1,89-1,75 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,52-1,26 (м, 7H)	MCBP(B) m/z 353,1979 (M+H) <sup>+</sup>
134: (S)-4-бензил-3-(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,30-7,11 (м, 6H), 7,02 (шир.с, 2H), 4,95 (шир.с, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,30 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,05 (шир.с, 1H), 2,84 (шир.с, 1H)	MCBP(B) m/z 361,1669 (M+H) <sup>+</sup>
135: (S)-4-бензил-3-(2-(((R)-1-фенілетил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 8H), 7,19 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,62 (шир.с, 1H), 5,15 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,77 (шир.с, 1H), 4,25-4,16 (м, 2H), 3,45 (дд, J=13,8, 3,3 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=13,6, 9,0 Гц, 1H), 1,61 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1817 (M+H) <sup>+</sup>
136: (4S)-3-(2-(1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,13 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,42 (с, 0,5H), 7,35 (с, 0,5H), 7,35 (д, J=5,7 Гц, 0,5H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,75 (дкв, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 3,76 (с, 1,5H), 3,74 (с, 1,5H), 2,64-2,57 (м, 0,5H), 2,41-2,32 (м, 0,5H), 2,18 (с, 3H), 1,493 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,488 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,97 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,78 (д, J=7,1 Гц, 1,5H)	MCBP(B) m/z 345,2038 (M+H) <sup>+</sup>
137: (S)-3-[2-((S)-1,3-диметил-бутиламіно)-піримідин-4-іл]-5,5-диметил-4-феніл-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,10 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,26 (м, 3H), 7,17 (шир.с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,39 (с, 1H), 1,26 (с, 1H), 1,02 (м, 4H), 0,90 (с, 3H), 0,81 (с, 1H), 0,71 (с, 3H), 0,41 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 369,2297 (M+H) <sup>+</sup>
138: (S)-3-[2-((S)-2-гідрокси-1-метил-етиламіно)-піримідин-4-іл]-5,5-диметил-4-феніл-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,03 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 3,96 (шир.с, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,89 (д, J=7,3 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 307,2141 (M+H) <sup>+</sup>
139: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 4H), 7,17 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,42 (шир.с, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,47 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,06 (шир.с, 3H)	MCBP(B) m/z 313,1668 (M+H) <sup>+</sup>
140: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 4H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 2H), 5,21 (шир.с, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,13 (шир.с, 1H), 1,65 (шир.с, 3H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 393,1729 (M+H) <sup>+</sup>
141: (4S)-4-метил-4-феніл-3-(2-(1-(4-піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,14 (д, J=5,8 Гц, 0,35H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 0,65H), 7,42-7,27 (м, 6H), 7,04 (д, J=8,6 Гц, 0,65H), 6,91-6,82 (м, 3,35H), 5,16 (шир.с, 0,35H), 5,02 (шир.с, 0,65H), 4,30 (с, 1,3H), 4,22 (с, 0,7H), 4,19 (шир.с, 1H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,20 (с, 1,95H), 1,79-1,70 (шир.м, 5,05H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,37 (д, J=6,8 Гц, 1,95H), 1,06 (д, J=6,3 Гц, 1,05H)	MCBP(B) m/z 458,2551 (M+H) <sup>+</sup>

142: (S)-4-бензил-3-(2-(((S)-1-фенілетил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,15 (д, J=5,77 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,25-7,13 (м, 5H), 7,07 (т, J=7,0 Гц, 1H), 6,91 (шир.с, 2H), 5,13 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 5,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,34 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (шир.с, 1H), 2,47 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,3 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1817 (M+H) <sup>+</sup>
143: (R)-4-бензил-3-(2-(циклопропіламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,42 (шир.с, 1H), 5,07 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 2H), 3,60 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,97-2,79 (м, 2H), 0,95-0,81 (м, 2H), 0,75-0,62 (м, 2H)	MCBP(B) m/z 311,1516 (M+H) <sup>+</sup>
144: (R)-4-бензил-3-(2-(циклогептиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 3H), 7,28-7,19 (м, 3H), 5,15-5,05 (м, 1H), 4,37 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 1H), 4,04 (шир.с, 1H), 3,09 (дд, J=13,6, 8,0 Гц, 1H), 2,11-1,94 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 11H)	MCBP(B) m/z 367,2134 (M+H) <sup>+</sup>
145: (R)-4-бензил-3-(2-(циклогексиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 3H), 7,26 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,55 (шир.с, 1H), 5,10-4,94 (м, 1H), 4,33-4,22 (м, 2H), 3,96-3,82 (м, 1H), 3,53 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=13,3, 9,8 Гц, 1H), 2,22-2,01 (м, 2H), 1,81 (тд, J=13,6, 4,0 Гц, 2H), 1,68 (дд, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 1,51-1,22 (м, 6H)	MCBP(B) m/z 353,1981 (M+H) <sup>+</sup>
146: (R)-4-бензил-3-(2-(бензиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 5H), 7,15 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,02 (шир.с, 2H), 4,95 (шир.с, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,30 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,05 (шир.с, 1H), 2,82 (шир.с, 1H)	MCBP(B) m/z 361,1659 (M+H) <sup>+</sup>
147: (R)-4-бензил-3-(2-(((R)-1-фенілетил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 5H), 7,28-7,12 (м, 4H), 7,00 (шир.с, , 2H), 5,97 (шир.с, 1H), 5,17 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,03-4,89 (м, 1H), 4,28 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 2,97 (шир.с, 1H), 2,53 (шир.с, 1H), 1,63 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1822 (M+H) <sup>+</sup>
148: (R)-4-бензил-3-(2-(((S)-1-фенілетил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,21 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,29 (м, 8H), 7,19 (д, J=6,5 Гц, 2H), 5,69 (шир.с, 1H), 5,15 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,45 (дд, J=13,8, 3,3 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=13,6, 9,5 Гц, 1H), 1,61 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 375,1816 (M+H) <sup>+</sup>
149: (S)-4-ізопропіл-3-(5-метил-2-(((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,13 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,24-7,20 (м, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,12 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,44 (шир.с, 1H), 0,59 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,53 (д, J=5,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
150: (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 4H), 7,25-7,20 (м, 1H), 5,64 (шир.с, 1H), 4,92-4,87 (м, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,39 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,17 (т, J=8,6 Гц, 1H), 1,86 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68-0,56 (м, 6H)	MCBP(B) m/z 345,1724 (M+H) <sup>+</sup>

151: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)-5-метилпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,11 (с, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 2H), 6,76 (дд, J=7,6 Гц, J=2,5 Гц, 1H), 5,99 (шир.с, 1H), 4,97 (квін, J=6,8 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=8,8 Гц, J=5,1 Гц, 1H), 4,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,13 (т, J=8,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,62-1,56 (м, 1H), 1,57 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,59 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 371,2083 (M+H) <sup>+</sup>
152: (S)-4-ізопропіл-3-(5-метил-2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,13 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 4H), 7,48-7,40 (м, 3H), 5,87 (шир.с, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 4,42 (тд, J=8,7 Гц, J=4,8 Гц, 1H), 4,29 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,02 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,64 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,35-1,28 (м, 1H), 0,42 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,17 (д, J=7,0 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 391,2135 (M+H) <sup>+</sup>
153: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 2H), 6,78-6,74 (м, 1H), 6,05 (шир.с, 1H), 4,86 (шир.с, 1H), 4,49-4,38 (м, 2H), 4,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,54 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,32-1,25 (м, 1H), 0,66-0,58 (м, 6H)	HR-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
154: (S)-4-метил-3-(2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 5H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 3H), 5,54 (шир.с, 1H), 4,31 (шир.с, 1H), 4,19-4,12 (м, 2H), 1,84 (шир.с, 3H), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 425,1972 (M+H) <sup>+</sup>
155: (S)-3-(2-((S)-1-(6-метоксинафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,47-7,41 (м, 4H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 7,17-7,13 (м, 2H), 5,31 (шир.с, 1H), 4,31 (шир.с, 1H), 4,19-4,13 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,56 (шир.с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 455,2081 (M+H) <sup>+</sup>
156: (S)-3-(2-((S)-1-циклогексилетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-метил-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 5H), 7,29-7,25 (м, 1H), 4,81 (шир.с, 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 3,16 (шир.с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,77-1,57 (м, 6H), 1,28-1,09 (м, 4H), 0,99-0,85 (м, 2H), 0,55 (шир.с, 2H)	MCBP(B) m/z 381,2280 (M+H) <sup>+</sup>
157: (S)-3-[2-((S)-2-гідрокси-1-метил-етиламіно)-піримідин-4-іл]-5,5-диметил-4-феніл-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,29 (м, 3H), 7,19 (шир.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,30 (шир.с, 1H), 2,95 (шир.с, 1H), 2,77 (шир.с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,25 (с, 1H), 1,04 (м, 3H), 0,92 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 343,1778 (M+H) <sup>+</sup>
158: (S)-5,5-диметил-4-феніл-3-[2-((S)-1,2,2-триметил-пропіламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 3H), 7,20 (шир.с, 1H), 6,75 (д, J=10 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,47 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 0,96 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (с, 3H), 0,46 (с, 9H)	MCBP(B) m/z 369,2277 (M+H) <sup>+</sup>
159: (R)-3-(2-((S)-1-(нафталін-1-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,11 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 5H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,52 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 5,44 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,63 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 1,33 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 411,1823 (M+H) <sup>+</sup>
160: (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1,2,2-триметил-пропіламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,00 (шир.с, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,41-4,34 (м, 2H), 3,92 (шир.с, 1H), 2,46 (шир.с, 1H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (д, J=7,3 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 307,2130 (M+H) <sup>+</sup>

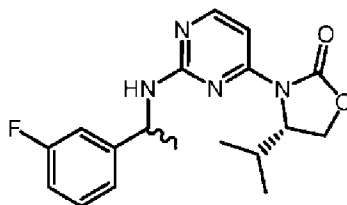
161: (S)-3-[2-((S)-1-циклопропіл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,09 (шир.с, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 1H), 2,46 (шир.с, 1H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,01-0,93 (м, 1H), 0,89 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,41 (м, 1H), 0,33 (м, 1H), 0,22 (шир.с, 1H), 0,10 (шир.с, 1H)	MCBP(B) m/z 291,1812 (M+H) <sup>+</sup>
162: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 5H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 4H), 5,06 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 2,08 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,76 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,67 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 419,2081 (M+H) <sup>+</sup>
163: (S)-3-(2-((S)-1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,98 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,16-3,12 (м, 2H), 2,09 (шир.с, 1H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,75 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,65 (д, J=7,1 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 369,1915 (M+H) <sup>+</sup>
164: (S)-3-(2-((S)-1-(4-трет-бутилфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,31 (м, 3H), 7,24-7,21 (м, 2H), 5,02 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (с, 9H), 0,69 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,58 (д, J=6,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 383,2449 (M+H) <sup>+</sup>
165: (S)-3-[2-((S)-1-циклопропіл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-5,5-диметил-4-феніл-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,15 (шир.с, 1H), 7,00 (шир.с, 1H), 5,37 (с, 1H), 2,82 (шир.с, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,07 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,89 (с, 3H), 0,65 (шир.с, 1H), 0,17 (шир.с, 1H), 0,00 (шир.с, 1H), -0,23 (шир.с, 1H), -0,65 (шир.с, 1H)	MCBP(B) m/z 353,1974 (M+H) <sup>+</sup>
166: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(4-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,36 (шир.с, 1H), 7,95 (шир.с, 1H), 7,24 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,05 (шир.с, 1H), 4,77 (шир.с, 1H), 4,54-4,45 (м, 2H), 4,24 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,26-1,22 (м, 1H), 0,66-0,47 (м, 6H)	MCBP(B) m/z 375,1815 (M+H) <sup>+</sup>
167: (R)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 7,35-7,27 (м, 5H), 7,22-7,17 (м, 3H), 5,18 (с, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 389,1975 (M+H) <sup>+</sup>
168: (R)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(нафталін-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,1 Гц, 3H), 7,73 (с, 1H), 7,48-7,33 (м, 7H), 7,19 (д, J=7,1 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,74 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 0,92 (с, 3H)	MCBP(B) m/z 439,2132 (M+H) <sup>+</sup>
169: (R)-3-(2-((S)-1-(4-фтор-3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 6H), 7,02-6,97 (м, 2H), 6,82 (ддд, J=8,2, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 4,77 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,65 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,1, 4,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,20 (д, J=7,9 Гц, 3H)	MCBP(B) m/z 409,1677 (M+H) <sup>+</sup>

Приклад 170: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он



Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (163 мг, 0,674 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-фенілетанаміну (624 мг, 3,56 ммоль, 5,3 еквіваленти) та моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 еквіваленти) у n-BuOH (3 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 2 годин та обробляли додатково кількістю моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 еквівалентів), потім нагрівали при 110 °С впродовж 1½ годин. Після охолодження, тверду реакційну суміш обробляли за допомогою MeCN, обробляли ультразвуком та фільтрували. Відфільтровану речовину концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 30 %) з одержанням (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (65 мг) з 25 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,215 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 8,212 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 7,52 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=5,8, 3,8 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 5,86 (квд, J=8,2, 4,0 Гц, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,42-4,33 (м, 2H), 2,62 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 0,5H), 2,28 (шир.с, 0,5H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,91 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=7,11 Гц, 1,5H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 1,5H); МСВР(В) m/z 381,1545 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 171 та 172

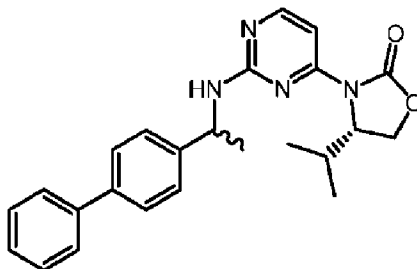


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (106 мг, 0,439 ммоль) та 1-(3-фторфеніл)етанаміну (196 мг, 1,41 ммоль, 3,21 еквівалентів) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 1½ годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(3-фторфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(3-фторфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

Приклад 171 перший елюйований продукт (28 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (дт, J=10, 2,0 Гц, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,32 (дд, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 4,26 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,64 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,0 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 345,1729 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 172 другий елюйований продукт (22 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=8,1, 6,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,03 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 345,1727 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 173 та 174



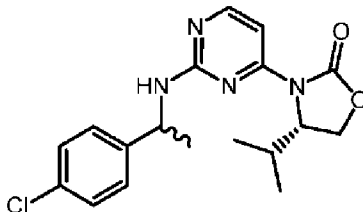
Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (90 мг, 0,37 ммоль), iPr<sub>2</sub>NEt (0,455 мл, 2,61 ммоль, 7,0 еквівалентів) та 1-(біфеніл-4-іл)етанаміну гідрохлориду (87 мг, 0,37 ммоль) в DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу

екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(біфеніл-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(біфеніл-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

5 Приклад 173 перший елюований продукт (17 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 4H), 7,43-7,28 (м, 6H), 5,01 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,49 (шир.с, 1H), 4,32 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,67 (дтд, J=14, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 403,2141 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Приклад 174 другий елюований продукт (21 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 4H), 7,42-7,28 (м, 6H), 5,06 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,65 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 403,2139 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 175 та 176

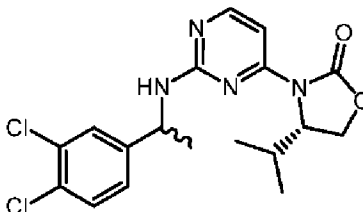


15 Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (96 мг, 0,40 ммоль) та 1-(4-хлорфеніл)етанаміну (204 мг, 1,31 ммоль, 3,3 еквіваленти) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 3 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(4-хлорфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(4-хлорфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

20 Приклад 175 перший елюований продукт (32 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 4,95 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 2,64 (дтт, J=11, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 361,1430 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Приклад 176 другий елюований продукт (40 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 5,00 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,59 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 361,1431 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Приклади 177 та 178

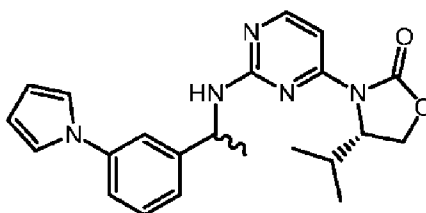


35 Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (93 мг, 0,38 ммоль) та 1-(3,4-дихлорфеніл)етанаміну (73,1 мг, 0,385 ммоль, 1,0 еквівалент) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 1½ години. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(3,4-дихлорфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-дихлорфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

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

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

Приклади 179 та 180

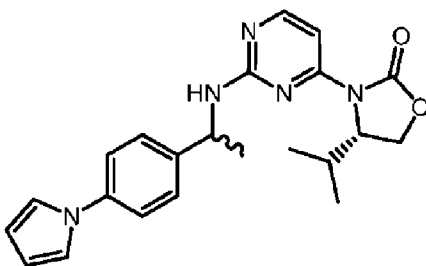


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (86 мг, 0,36 ммоль) та 1-(3-(1H-пірол-1-іл)феніл)етанаміну (100 мг, 0,537 ммоль, 1,5 еквіваленти) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 1½ годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(3-(1H-пірол-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(3-(1H-пірол-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

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

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

Приклади 181 та 182

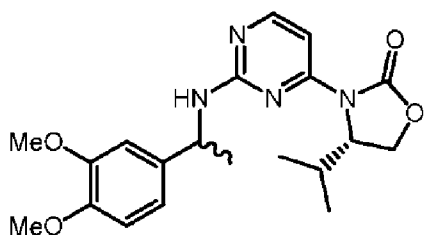


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (44 мг, 0,18 ммоль) та 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етанаміну (33,9 мг, 0,182 ммоль, 1 еквівалент) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

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

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

Приклади 183 та 184

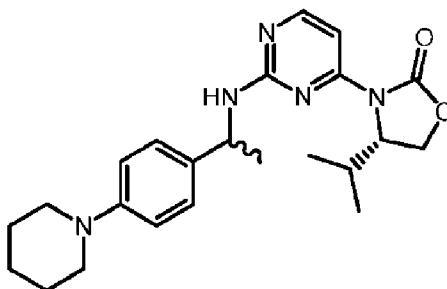


Суміш (4S)-3-(2-((1-(3,4-диметоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (приклад 118) розділяли на колонці (AS-H 4,6×100 мм) з використанням 30 % iPrOH у CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-3-(2-((R)-1-(3,4-диметоксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-диметоксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.

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

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

Приклади 185 та 186

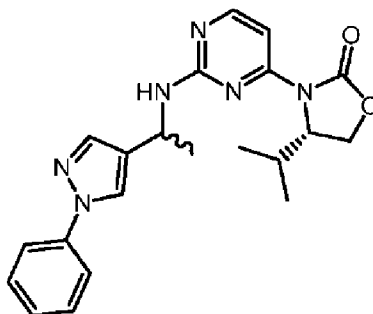


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (93 мг, 0,38 ммоль) та 1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етанаміну (410 мг, 2,01 ммоль, 5,2 еквівалентів) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 100 %) давала (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (57 мг) з 36 % виходом. Суміш (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-она розділяли на колонці (AD-H 4,6×100 мм) з використанням 5-55 % MeOH з 0,2 % Et<sub>2</sub>NH в CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.

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

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

Приклади 187 та 188



Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (96 мг, 0,40 ммоль) та 1-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)етанаміну (387 мг, 2,97 ммоль, 5,2 еквівалентів) у DMSO (1,5 мл)



нагрівали при 110 °С впродовж 1½ годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 20 до 80 %) давала

5

(S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он та (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он.

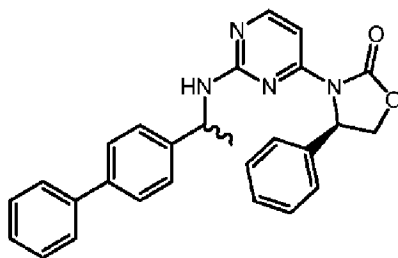
Приклад 187 перший елюований продукт (13 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,70-7,66 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 5,20 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,75 (дт, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 2,61 (дтт, J=11,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

10

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

15

Приклади 189 та 190



Розчин (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону (97 мг, 0,35 ммоль), 1-(біфеніл-4-іл)етанамін гідрохлориду (304 мг, 1,30 ммоль, 3,7 еквівалентів) та iPr<sub>2</sub>NEt (0,307 мл, 1,76 ммоль, 5,0 еквівалентів) у DMSO (1 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 1½ годин та при 130 °С впродовж 20 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 50 %) давала (R)-3-(2-((R)-1-(біфеніл-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он та (R)-3-(2-((S)-1-(біфеніл-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он.

20

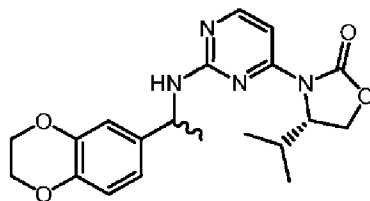
25

Приклад 189 перший елюований продукт (12 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 6H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 6H), 5,84 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,81 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 437,1981 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Приклад 190 другий елюований продукт (11 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 4H), 7,44-7,28 (м, 11H), 5,60 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 4,77-4,69 (м, 2H), 4,19 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 437,1971 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 191 та 192



35

(4S)-3-(2-(1-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (приклад 130, 52 мг) розділяли на колонці (IA 4,6×100 мм) з використанням 40 % iPrOH у CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-3-(2-((R)-1-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((S)-1-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.

40

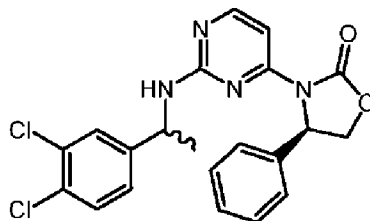
Приклад 191 перший елюований продукт (7 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 6,82-6,74 (м, 3H), 4,88 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 2H), 4,21-4,18 (м, 4H), 2,63 (тд, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,47 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 385,1875 (M+H)<sup>+</sup>.

45

Приклад 192 другий елюований продукт (19 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 3H), 4,93 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,68-4,64 (м, 1H), 4,36-4,27 (м,

2H), 2,08 (шир.с, 1H), 1,47 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,76 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,65 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 385,1873 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 193 та 194

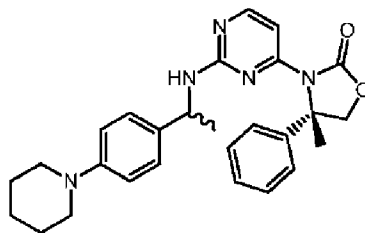


5 Розчин (R)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону (83 мг, 0,30 ммоль) та 1-(3,4-дихлорфеніл)етанаміну (260 мг, 1,37 ммоль, 4,5 еквівалентів) у DMSO (1,5 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 1½ годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували.  
10 Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 40 %) давала (R)-3-(2-((R)-1-(3,4-дихлорфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он та (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-дихлорфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он.

15 Приклад 193 перший елюйований продукт (13 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 5H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,18 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,53 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,76 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,18 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 1,22 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 429,0899 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Приклад 194 другий елюйований продукт (26 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 5H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 5,78 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,89 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,79 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 1,42 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 429,0887 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 195 та 196

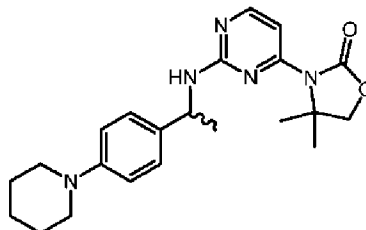


25 (4S)-4-метил-4-феніл-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (приклад 141, 51 мг) розділяли на колонці (IA 4,6×100 мм) з використанням 45 % MeOH у CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-((S)-1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-((R)-1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.

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

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

Приклади 197 та 198



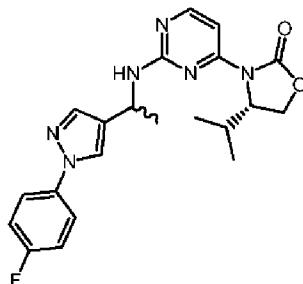
40 4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он (приклад 183, 70 мг) розділяли на колонці (IA 4,6×100 мм) з використанням 40 % MeOH в CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону.

іл)оксазолідин-2-ону та (R)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(піперидин-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.

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

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

Приклади 199 та 200

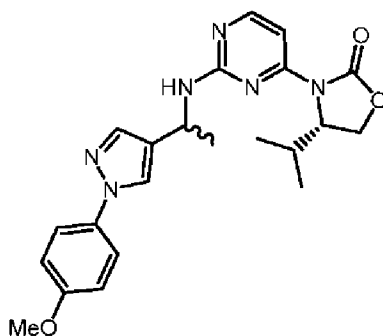


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (98 мг, 0,41 ммоль), 1-(1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-4-іл)етанамін гідрохлориду (502 мг, 2,08 ммоль, 5,1 еквівалентів) та iPr<sub>2</sub>NEt (0,637 мл, 3,65 ммоль, 9,0 еквівалентів) у DMSO (1,5 мл) нагрівали при 110 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 20 до 80 %) давала (S)-3-(2-((R)-1-(1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

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

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

Приклади 201 та 202



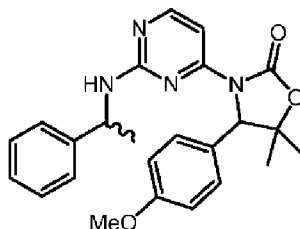
Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (93 мг, 0,38 ммоль), 1-(1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)етанамін гідрохлориду (514 мг, 2,03 ммоль, 5,3 еквівалентів) та iPr<sub>2</sub>NEt (0,605 мл, 3,46 ммоль, 9,0 еквівалентів) у DMSO (1,5 мл) нагрівали при 110 °C впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/Гептан, від 10 до 70 %) давала (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он та (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он.

Приклад 201 перший елюований продукт (17 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,03-6,99 (м, 2H), 5,19

(кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,75 (дт, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,61 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 423,2138 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Приклад 202 другий елюованийий продукт (18 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 3H), 7,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,03-6,99 (м, 2H), 5,18 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,31 (шир.с, 1H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,80 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 423,214 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 203 та 204

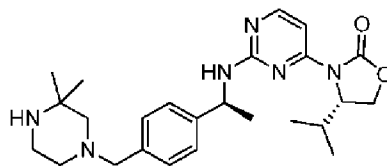


10 4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он (приклад 54, 62 мг) розділяли на колонці (AD-H 4,6×100 мм) з 30 % MeOH, модифікованому 0,2 % розчином Et<sub>2</sub>NH у CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (R)-4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.

15 Приклад 203 перший елюованийий продукт (22 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (шир.д, J=5,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,08-7,05 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 2H), 5,47 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,28 (шир.д, J=6,6 Гц, 3H), 1,01 (с, 3H); МСВР(В) m/z 419,208 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Приклад 204 другий елюованийий продукт (22,2 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (шир.д, J=6,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,08 (шир.с, 2H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,83 (шир.с, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,04 (с, 2H); МСВР(В) m/z 419,2083 (M+H)<sup>+</sup>.

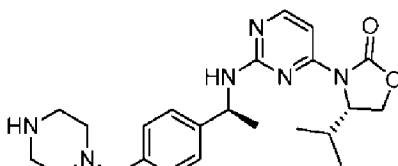
Приклад 205



25 До розчину трет-бутил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилату (78 мг, 0,14 ммоль) у DCM (1 мл) повільно додавали TFA (1 мл, 12 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували та розводили за допомогою DCM (10 мл). Розчин перемішували з 3 еквів. МР-карбонатної смоли (3,28 ммоль/г, Biotage) впродовж 1 години при кімнатній температурі. Смоли видаляли за допомогою фільтрації та промивали (2×5 мл) за допомогою DCM. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 36 % вихід).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 4H), 5,00 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,36-4,16 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,81 (шир.т, J=5,1 Гц, 2H), 2,30 (шир.с, 2H), 2,10 (шир.с, 2H), 1,82 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,08 (с, 6H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 453,2969 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 206

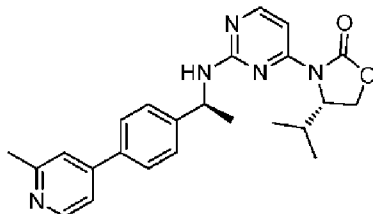


40 Суміш бензил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)піперазин-1-карбоксилату (190 мг, 0,34 ммоль) та 10 % Pd-C (40 мг, 0,038 ммоль) у етанолі (3,4 мл) перемішували під тиском водню 1 атмосфера впродовж 3 годин. Суміш фільтрували та концентрували з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(піперазин-1-

ілметил)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (97 мг, 67,2 % вихід).

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

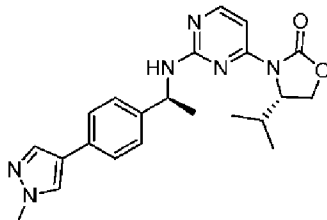
Приклад 207



У посудину з мікрохвильовим нагріванням об'ємом 5 мл додавали розчин (S)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (86 мг, 0,21 ммоль), піридин-4-ілборонової кислоти (26 мг, 0,21 ммоль), бікарбонату натрію (0,21 мл, 0,42 ммоль) 2 М розчин у діоксані (1 мл) барботований N<sub>2</sub> впродовж 3 хвилин, потім Cl<sub>2</sub>Pd(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 мг, 0,021 ммоль). Накриту кришкою пробірку нагрівали до 100 °С впродовж 16 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (10 мл) та промивали водою (10 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc у гептані, від 12 до 100 %) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(2-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (27 мг, 30,5 % вихід).

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

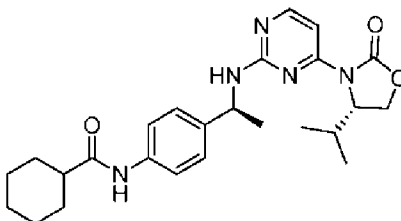
Приклад 208



До розчину трет-бутил 4-(((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)-((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)карбамату (45 мг, 0,09 ммоль) у DCM (1 мл) повільно додавали TFA (1 мл, 12 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували та розводили за допомогою DCM (10 мл). Розчин промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та насиченим сольовим розчином. Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою DCM (3×10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (35 мг, 97 % вихід).

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

Приклад 209

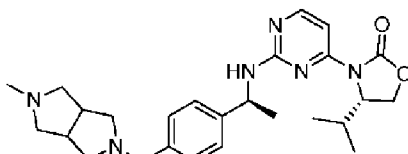


40

Слідуючи описаній вище процедурі для сполуки прикладу 208 N-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)феніл)циклогексан-карбоксамід отримували у вигляді білої твердої речовини (45 мг, 92 % вихід) з трет-бутил (S)-1-(4-(циклогексанкарбоксамідо)феніл)етил(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)карбамату.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 4,95 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,32-4,19 (м, 2H), 2,30 (тт, J=11,8, 3,3 Гц, 1H), 1,89-1,72 (м, 4H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 5H), 1,39-1,14 (м, 4H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,54 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 452,2636 (M+H)<sup>+</sup>.

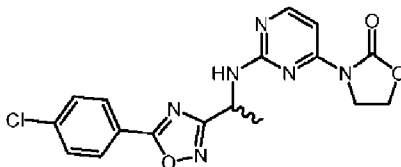
Приклад 210



До розчину 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензальдегіду (35 мг, 0,1 ммоль) та 2-метилоктагідропіроло[3,4-с]піролу (14 мг, 0,11 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали оцтову кислоту (7,2 мг, 0,12 ммоль) та 5-етил-2-метилпіридин-борановий комплекс (14 мг, 0,1 ммоль, sigma aldrich). Розчин перемішували при 50 °С впродовж 4 годин, потім додавали 5 крапель води. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж додаткових 2 годин, потім розводили за допомогою EtOAc (10 мл) та промивали водою (10 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(((1S)-1-(4-((5-метилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 21,7 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 4H), 5,00 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,68 (дн, J=13,6, 4,3, 3,7 Гц, 2H), 2,64-2,48 (м, 4H), 2,36-2,29 (м, 4H), 2,28 (с, 4H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 465,2975 (M+H)<sup>+</sup>.

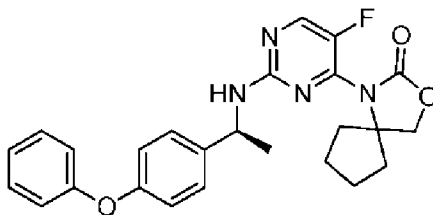
Приклад 211



Розчин 3-(2-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (89,1 мг, 0,487 ммоль), 1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етанаміну (115,9 мг, 0,518 ммоль, 1,06 еквівалентів) та DIPEA (0,20 мл, 1,1 ммоль, 2,4 еквівалентів) у DMSO (1,5 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 100 хвилин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, від 0 до 5 %) давала 3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (18,2 мг, біла тверда речовина) з 10,3 % виходом.

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

Приклад 212



Розчин (S)-1-(4-феноксифеніл)етанамін гідрохлориду (281 мг, 1,125 ммоль), 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (103 мг, 0,379 ммоль) та DIPEA (0,331 мл, 1,896 ммоль) у DMSO нагрівали до 110 °С впродовж 1 години. РХМС показував невелику кількість продукту. Нагрівали ще впродовж 16 годин. РХМС ще показував присутність вихідної речовини. Додавали

додатково 5 еквівалентів DIPEA та 1 еквівалент KF. Нагрівали до 110 °С впродовж 2 годин. РХМС показував продукт. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (8 мл) та промивали водою (30 мл). Після розділення водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×8 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Очищали за допомогою колонкової хроматографії (10 %-50 % EtOAc/Гептан) з одержанням (S)-1-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-3-окса-1-азаспіро[4,4]нон-2-ону (62 мг, 0,138 ммоль).

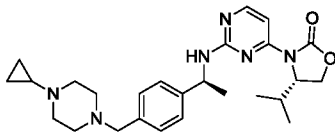
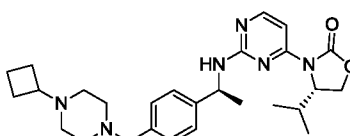
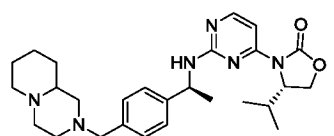
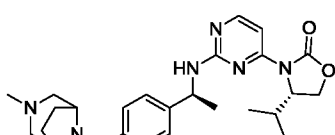
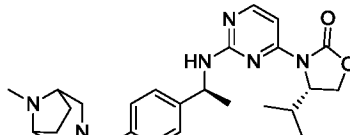
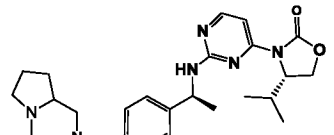
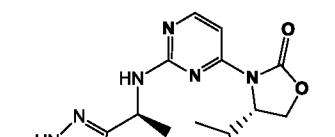
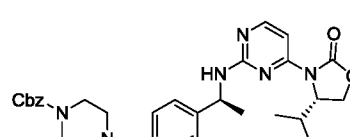
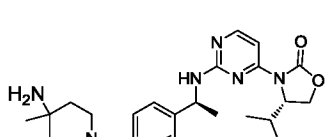
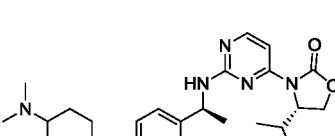
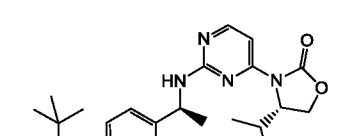
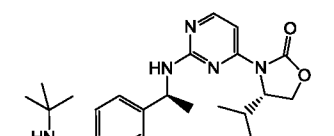
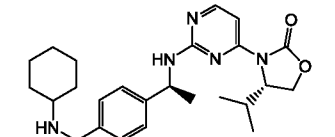
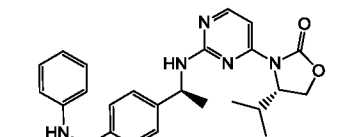
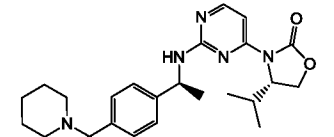
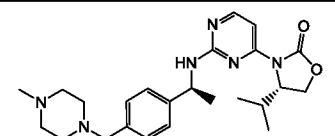
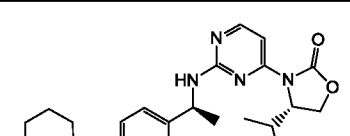
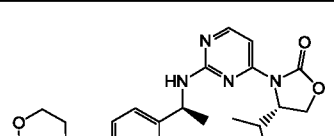
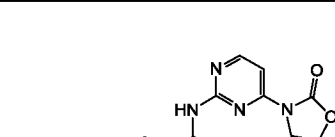
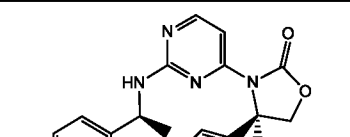
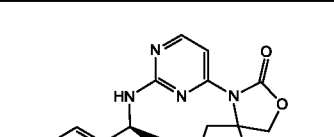
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=8,7, 4,9, 2,3 Гц, 4H), 7,16-7,04 (м, 1H), 7,02-6,90 (м, 4H), 4,96 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 2,38 (дт, J=13,1, 8,4 Гц, 1H), 2,02 (шир.с, 1H), 1,80 (ддд, J=12,7, 7,3, 4,2 Гц 1H), 1,71-1,63 (шир.м, , 2H), 1,61-1,49 (м, 3H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H); МСВР(В) (М+Н) 449,1984. Вирахувано (М+Н) 449,1989.

Сполуки у Таблиці 7 отримували з використанням способів, аналогічних тим, які описані для одержання сполук Прикладів 1, 113, 211 та 212.

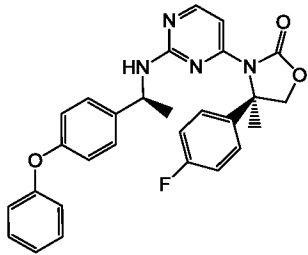
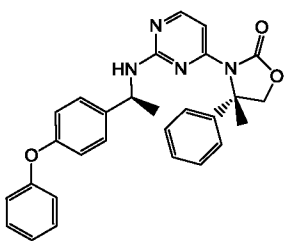
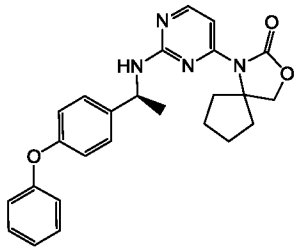
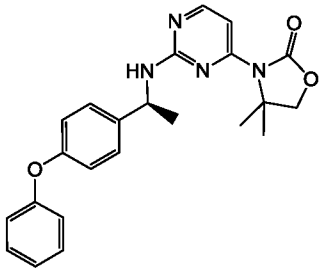
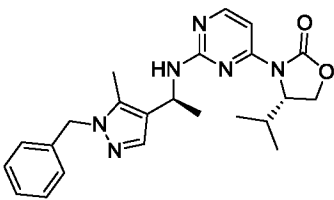
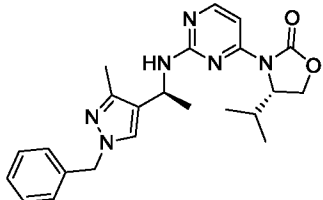
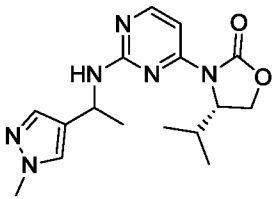
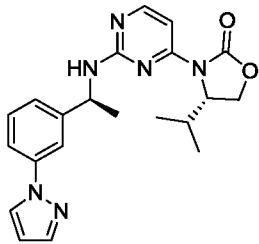
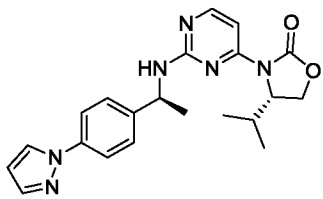
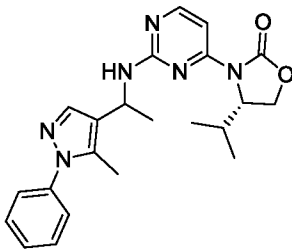
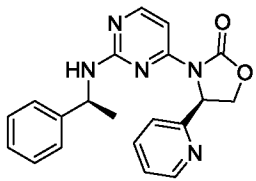
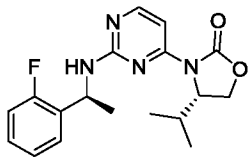
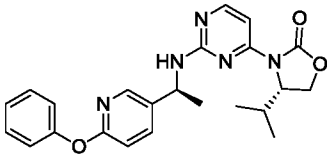
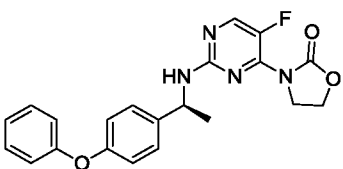
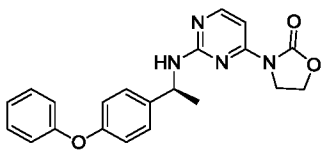
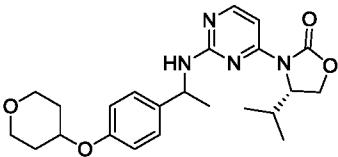
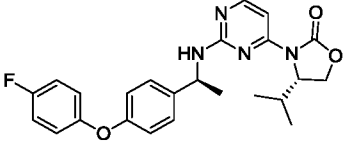
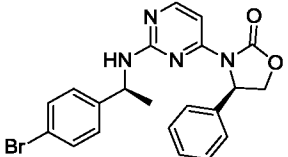
Таблиця 7

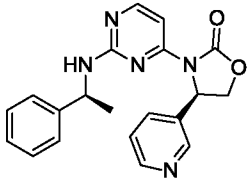
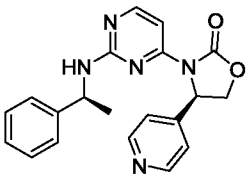
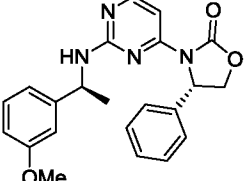
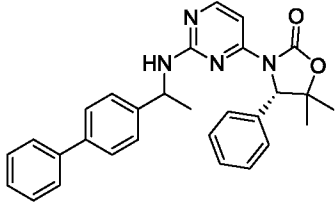
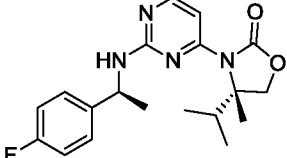
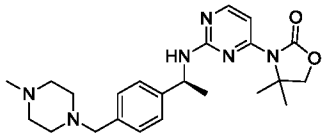
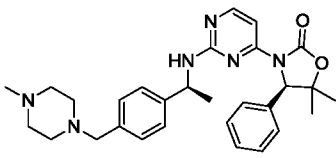
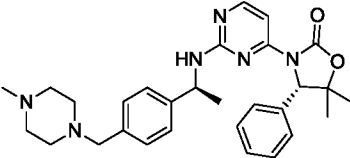
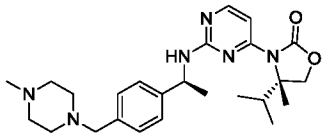
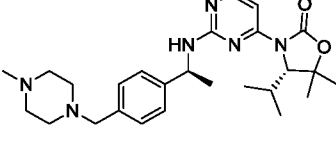
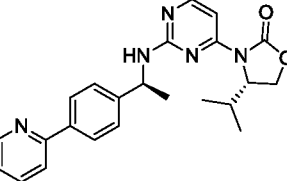
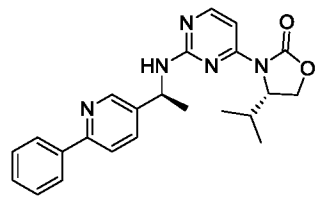
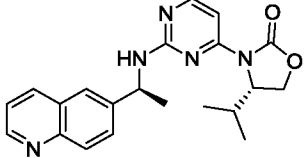
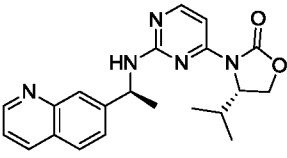
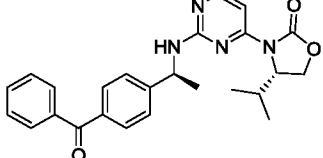
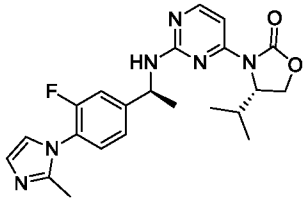
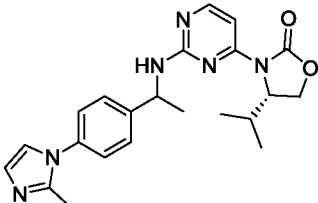
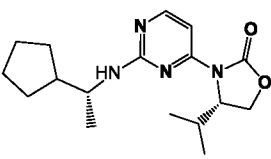
213	214	215
216	217	218
219	220	221
222	223	224
225	226	227

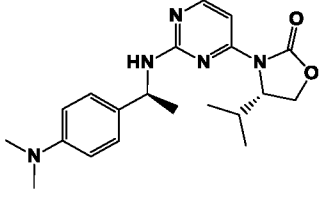
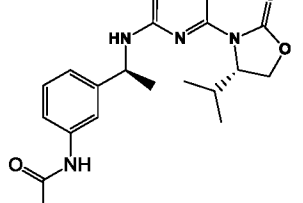
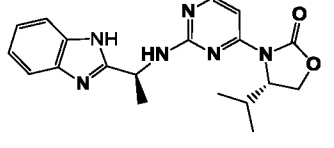
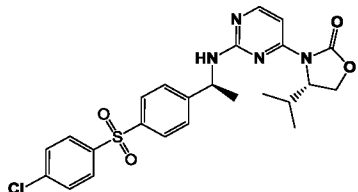
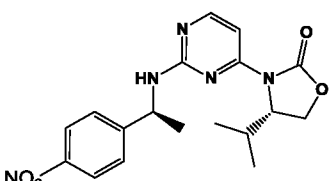
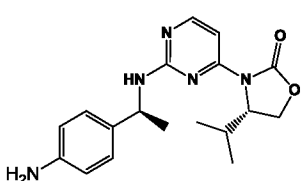
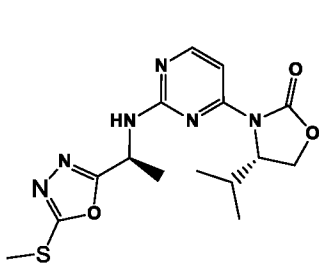
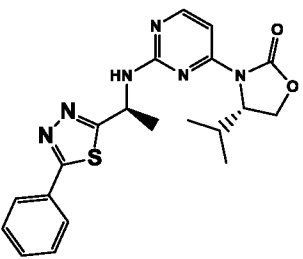
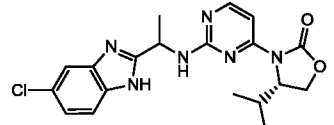
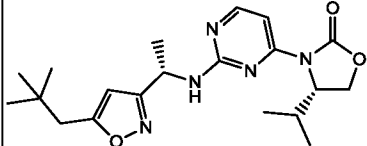
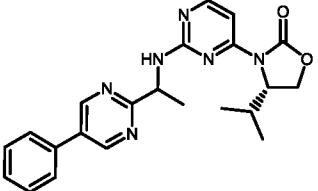
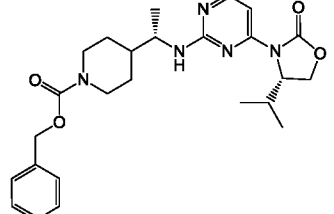
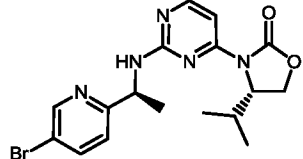
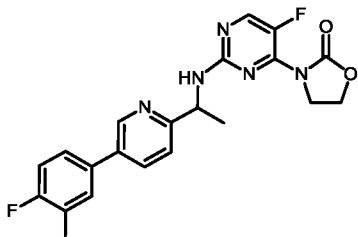
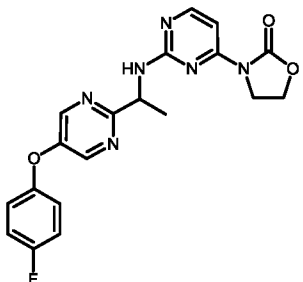
15

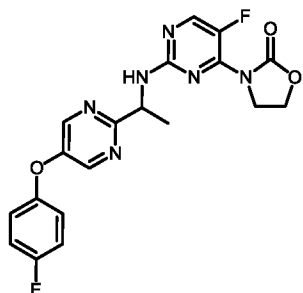
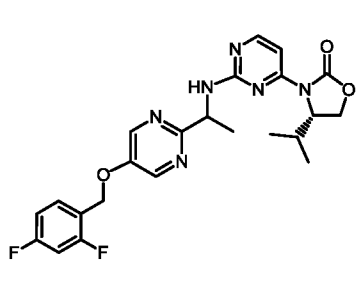
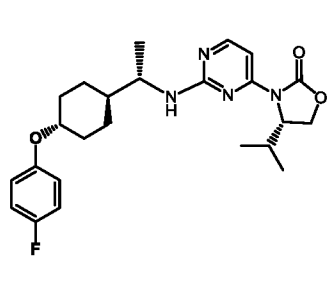
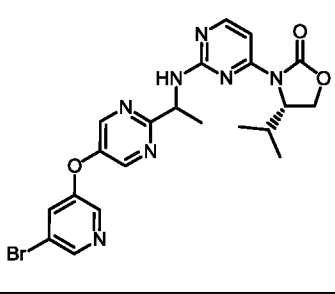
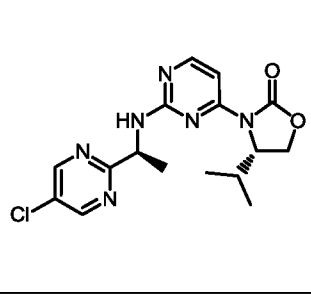
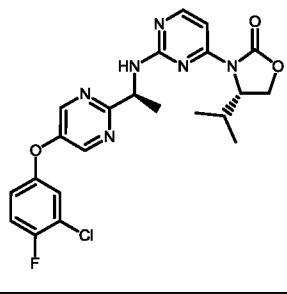
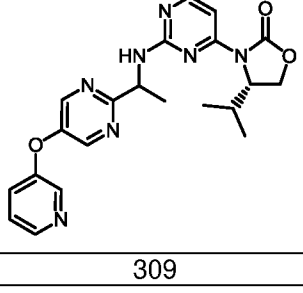
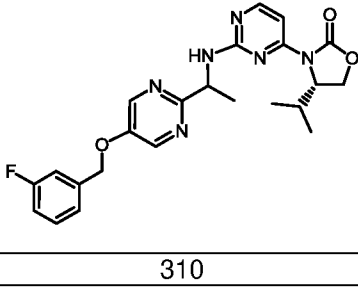
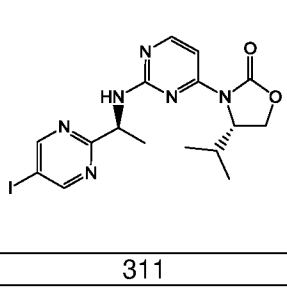
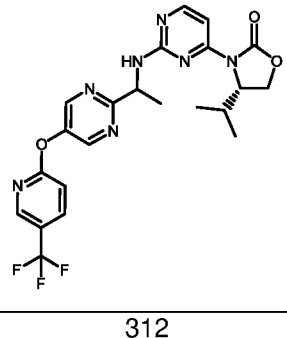
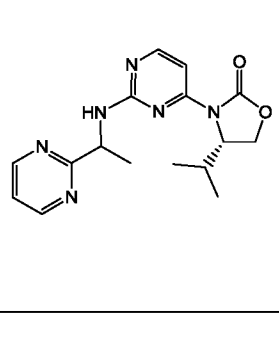
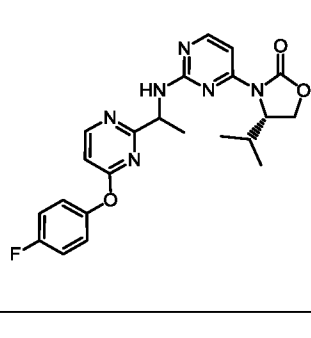
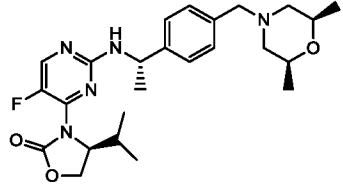
<p>228</p> 	<p>229</p> 	<p>230</p> 
<p>231</p> 	<p>232</p> 	<p>233</p> 
<p>234</p> 	<p>235</p> 	<p>236</p> 
<p>237</p> 	<p>238</p> 	<p>239</p> 
<p>240</p> 	<p>241</p> 	<p>242</p> 
<p>243</p> 	<p>244</p> 	<p>245</p> 
<p>246</p> 	<p>247</p> 	<p>248</p> 



<p>249</p> 	<p>250</p> 	<p>251</p> 
<p>252</p> 	<p>253</p> 	<p>254</p> 
<p>255</p> 	<p>256</p> 	<p>257</p> 
<p>258</p> 	<p>259</p> 	<p>260</p> 
<p>261</p> 	<p>262</p> 	<p>263</p> 
<p>264</p> 	<p>265</p> 	<p>266</p> 

<p>267</p> 	<p>268</p> 	<p>269</p> 
<p>270</p> 	<p>271</p> 	<p>272</p> 
<p>273</p> 	<p>274</p> 	<p>275</p> 
<p>276</p> 	<p>277</p> 	<p>278</p> 
<p>279</p> 	<p>280</p> 	<p>281</p> 
<p>282</p> 	<p>283</p> 	<p>284</p> 

<p style="text-align: center;">285</p> 	<p style="text-align: center;">286</p> 	<p style="text-align: center;">287</p> 
<p style="text-align: center;">288</p> 	<p style="text-align: center;">289</p> 	<p style="text-align: center;">290</p> 
<p style="text-align: center;">291</p> 	<p style="text-align: center;">292</p> 	<p style="text-align: center;">293</p> 
<p style="text-align: center;">294</p> 	<p style="text-align: center;">295</p> 	<p style="text-align: center;">296</p> 
<p style="text-align: center;">297</p> 	<p style="text-align: center;">298</p> 	<p style="text-align: center;">299</p> 

<p style="text-align: center;">300</p> 	<p style="text-align: center;">301</p> 	<p style="text-align: center;">302</p> 
<p style="text-align: center;">303</p> 	<p style="text-align: center;">304</p> 	<p style="text-align: center;">305</p> 
<p style="text-align: center;">306</p> 	<p style="text-align: center;">307</p> 	<p style="text-align: center;">308</p> 
<p style="text-align: center;">309</p> 	<p style="text-align: center;">310</p> 	<p style="text-align: center;">311</p> 
<p style="text-align: center;">312</p> 		

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 7

Приклад: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. (інші розчинники описані)	РХМС
213: (S)-3-(2-((циклогексилметил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,24 (дд, J=13, 6,3 Гц, 1H), 3,10 (дт, J=13, 6,8 Гц, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 1,82-1,56 (м, 7H), 1,31-1,18 (м, 4H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 319,2132 (M+H) <sup>+</sup>
214: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-бромфеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,46 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 5H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,64 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 2H), 7,58-7,52 (м, 2H), 5,92 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 5,13 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 439,0762 M <sup>+</sup>
215: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7(8H)-іл)метил)-феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,38 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 4H), 5,03 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,08 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,78-3,69 (м, 4H), 2,89 (тд, J=5,4, 2,1 Гц, 2H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H)	МСВР(B) m/z 463,2567 (M+H) <sup>+</sup>
216: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,04 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,36-7,15 (м, 2H), 7,02 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=11,0, 1,8 Гц, 1H), 4,95 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,32-4,11 (м, 2H), 3,38 (шир.с, 2H), 2,46 (шир т, J=4,9 Гц, 2H), 2,32 (шир.с, 2H), 2,14 (шир.с, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,73 (шир.с, 1H), 1,40 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H), 0,49 (шир.с, 3H)	МСВР(B) m/z 485,3107 (M+H) <sup>+</sup>
217: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,41-7,20 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,0, 1,8 Гц, 1H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,36-4,16 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,82 (шир.с, 4H), 2,60 (шир.с, 4H), 2,51 (с, 3H), 1,83 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,69 (с, 3H), 0,54 (с, 3H)	МСВР(B) m/z 457,2699 (M+H) <sup>+</sup>
218: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((3,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,18 (м, 2H), 3,46-3,39 (м, 2H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,76-2,67 (м, 2H), 1,82 (шир.с, 1H), 1,59 (т, J=10,9 Гц, 2H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H)	МСВР(B) m/z 453,2971 (M+H) <sup>+</sup>
219: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 4H), 5,02 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,35-4,22 (м, 2H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,09-3,07 (м, 2H), 2,99 (дд, J=6,2, 3,5 Гц, 2H), 2,79-2,77 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,93-1,87 (м, 3H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,54 (шир.с, 3H)	МСВР(B) m/z 453,2968 (M+H) <sup>+</sup>

220: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-трет-бутил)піперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,24 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 5,01 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,60 (шир.с, 4H), 2,46 (шир.с, 4H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (с, 9H), 0,69 (с, 3H), 0,53 (с, 3H)	МСВР(В) m/z 481,3283 (M+H) <sup>+</sup>
221: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-триметил-піперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,54 (шир.т, J=5,0 Гц, 2H), 2,38 (шир.с, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (шир.с, 2H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (с, 6H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 467,3127 (M+H) <sup>+</sup>
222: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((4-ізопропіл)піперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,24 (кв, J=8,3 Гц, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,63-2,44 (м, 9H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 467,3120 (M+H) <sup>+</sup>
223: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((3,4-диметил)піперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,23 (кв, J=8,1 Гц, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,35-4,20 (м, 2H), 3,51-3,35 (м, 2H), 2,82-2,61 (м, 3H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,20-2,08 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 453,2960 (M+H) <sup>+</sup>
224: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-дифтор)піперидин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 5,02 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,52 (шир.т, J=5,8 Гц, 4H), 1,98-1,87 (м, 4H), 1,81 (шир.с, 1H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 460,2514 (M+H) <sup>+</sup>
225: 2-фтор-4-((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-етил)-N-(4-(2,2,2-трифторетокси)-циклогексил)бензамід	8,09 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 5,03 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,97-3,80 (м, 3H), 3,65 (дт, J=4,7, 2,3 Гц, 1H), 1,90 (дт, J=12,5, 4,0 Гц, 2H), 1,72-1,58 (м, 6H), 1,47 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 568,2549 (M+H) <sup>+</sup>
226: 2-фтор-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-4-((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)-бензамід	8,09 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=12,0, 1,7 Гц, 1H), 5,03 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,89 (дт, J=9,4, 4,7 Гц, 1H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,75-1,49 (м, 7H), 1,47 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 500,2589 (M+H) <sup>+</sup>

227: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(3-фтор-4-((гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,0, 1,8 Гц, 1H), 5,00 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,62-3,53 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,34-2,18 (м, 2H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,90 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,83-1,65 (м, 4H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,36-1,27 (м, 1H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,54 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 483,2878 (M+H) <sup>+</sup>
228: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-циклопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,23 (кв, J=8,0 Гц, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,35-4,19 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,62 (шир.с, 4H), 2,41 (шир.с, 4H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H), 0,45-0,38 (м, 2H), 0,38-0,29 (м, 2H)	МСВР(В) m/z 465,2975 (M+H) <sup>+</sup>
229: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-циклобутилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,24 (м, 4H), 5,28-5,06 (м, 1H), 4,66 (кв, J=4,8, 4,4 Гц, 1H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,61 (р, J=8,3 Гц, 1H), 3,20 (шир.с, 4H), 3,02 (шир.с, 4H), 2,32-2,04 (м, 4H), 1,90-1,66 (м, 3H), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,71 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,54 (д, J=6,7 Гц, 3H)	МСВР(В) m/z 479,3165 (M+H) <sup>+</sup>
230: (4S)-3-(2-((1S)-1-(4-((дигідро-1H-піrido[1,2-а]піразин-2(6H, 7H, 8H, 9H, 9aH)-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 5H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,33-4,22 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 2H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,66 (дкв, J=11,0, 2,2 Гц, 2H), 2,32-2,14 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,82 (т, J=10,8 Гц, 1H), 1,70 (дт, J=12,4, 3,5 Гц, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 5H), 1,35-1,21 (м, 1H), 1,14 (тдд, J=13,0, 10,8, 3,6 Гц, 1H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 479,3131 (M+H) <sup>+</sup>
231: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1S)-1-(4-((3-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-8-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,36-7,21 (м, 5H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,33-4,21 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,07 (квд, J=4,6, 4,2, 1,9 Гц, 2H), 2,63-2,50 (м, 2H), 2,25 (ддд, J=10,7, 4,4, 1,8 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 3H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,51 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 465,2964 (M+H) <sup>+</sup>
232: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1S)-1-(4-((8-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-3-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,23 (с, 4H), 5,46 (шир.с, 1H), 5,01 (шир.с, 1H), 4,60 (дт, J=6,9, 3,3 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,1, 3,1 Гц, 1H), 3,42 (д, J=1,7 Гц, 2H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,58-2,48 (м, 2H), 2,33-2,18 (м, 5H), 2,06-1,84 (м, 3H), 1,81 (дд, J=7,8, 4,4 Гц, 2H), 1,52 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,64 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 465,2963 (M+H) <sup>+</sup>

233: (4S)-3-(2-((1S)-1-(4-((гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 4H), 5,05 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 3,64-3,49 (м, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,96 (шир.д, J=11,0 Гц, 1H), 2,83 (шир.д, J=11,2 Гц, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,32-2,25 (м, 3H), 1,94 (т, J=10,5 Гц, 1H), 1,88-1,77 (м, 4H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,47-1,35 (м, 1H), 0,72 шир (с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 465,2972 (M+H) <sup>+</sup>
234: (S)-3-(2-(((S)-1-(2H-тетразол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 319,1624 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,33 хвил.
235: бензил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензил)-піперазин-1-карбоксилат	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 10H), 5,05 (с, 2H), 5,01 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,32-4,18 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 4H), 3,46 (с, 2H), 2,36 (т, J=5,1 Гц, 4H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 0,50 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 559,3026 (M+H) <sup>+</sup>
236: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,18 (м, 2H), 3,53-3,40 (м, 2H), 2,59-2,21 (шир.м, 4H), 1,78 (шир.с, 1H), 1,52 (ддт, J=11,8, 8,7, 5,2 Гц, 4H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,51 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 453,2972 (M+H) <sup>+</sup>
237: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-(диметиламіно)-піперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 4H), 5,43 (шир.с, 1H), 5,01 (шир.с, 1H), 4,60 (дт, J=8,6, 3,3 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,89 (дп, J=11,5, 2,8 Гц, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,11 (тт, J=11,3, 3,6 Гц, 1H), 1,93 (тд, J=11,9, 2,4 Гц, 2H), 1,90 (шир.с, 1H), 1,75 (дкв, J=12,0, 2,8 Гц, 2H), 1,60-1,43 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 467,3121 (M+H) <sup>+</sup>
238: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((трет-бутиламіно)метил)феніл)етил-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (дд, J=5,8, 1,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=5,7, 1,2 Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 5H), 5,52 (шир.с, 1H), 5,15-4,95 (м, 1H), 4,70-4,55 (м, 1H), 4,30 (тд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 3,71 (д, J=2,0 Гц, 2H), 2,06 (с, 1H), 1,54 (дд, J=7,1, 1,9 Гц, 3H), 1,18 (см, 9H), 0,85-0,59 (м, 6H);	МСВР(В) m/z 412,2701 (M+H) <sup>+</sup>
239: N-трет-бутил-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (дд, J=5,8, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,43 (дд, J=5,8, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,57 (шир.с, 1H), 5,04 (шир.с, 1H), 4,55 (шир.с, 1H), 4,26 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,64 (м, 6H)	МСВР(В) m/z 426,2488 (M+H) <sup>+</sup>
240: N-циклогексил-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,51 (шир.с, 1H), 5,04 (шир.с, 1H), 4,53 (шир.с, 1H), 4,26 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 4,04-3,89 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,74 (дп, J=11,5, 3,8 Гц, 2H), 1,64 (тт, J=7,4, 3,7 Гц, 2H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,42 (квт, J=12,4, 3,5 Гц, 2H), 1,30-1,17 (м, 3H), 0,64 (шир.с, 6H)	МСВР(В) m/z 452,2640 (M+H) <sup>+</sup>



241: 4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-N-фенілбензамід	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,37 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 2H), 7,22-7,11 (м, 1H), 5,48 (шир.с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,56 (шир.с, 1H), 4,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 1,57 (т, J=5,6 Гц, 3H), 0,65 (шир.с, 6H)	МСВР(В) m/z 446,2170 (M+H) <sup>+</sup>
242: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,33 (с, 4H), 5,45 (шир.с, 1H), 5,05 (шир.с, 1H), 4,59 (дт, J=7,3, 2,9 Гц, 1H), 4,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 3,51 (д, J=141,8 Гц, 4H), 1,60 (дд, J=52,4, 5,9 Гц, 10H), 0,68 (д, J=25,5 Гц, 6H)	МСВР(В) m/z 438,2492 (M+H) <sup>+</sup>
243: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 4H), 5,42 (шир.с, 1H), 5,05 (шир.с, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 3,78 (шир.с, 2H), 3,44 (шир.с, 2H), 2,53-2,39 (м, 2H), 2,32 (с, 4H), 1,65 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,82-0,50 (м, 6H)	МСВР(В) m/z 453,2611 (M+H) <sup>+</sup>
244: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(піперидин-1-ілметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,24 (с, 4H), 5,58 (шир.с, 1H), 5,15-4,85 (м, 1H), 4,60 (дт, J=8,4, 3,4 Гц, 1H), 4,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,54-2,22 (м, 4H), 1,99 (шир.с, 1H), 1,61-1,48 (м, 7H), 1,42 (кв, J=6,6, 6,0 Гц, 2H), 0,86-0,41 (м, 6H)	МСВР(В) m/z 424,2704 (M+H) <sup>+</sup>
245: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(морфолінометил)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,28 (с, 4H), 5,56 (шир.с, 1H), 5,16-4,94 (м, 1H), 4,63 (дт, J=7,6, 3,5 Гц, 1H), 4,30 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 3,72 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,49 (с, 2H), 2,45 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,19-1,82 (м, 1H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,90-0,46 (м, 6H)	МСВР(В) m/z 426,2487 (M+H) <sup>+</sup>
246: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=6,2 Гц, 4H), 5,52 (шир.с, 1H), 5,03 (шир.с, 0H), 4,62 (дт, J=8,5, 3,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,46 (шир.с, 9H), 2,30 (с, 3H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,97-0,57 (м, 6H)	МСВР(В) m/z 439,2801 (M+H) <sup>+</sup>
247: (R)-4-(4-фторфеніл)-4-метил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 3H), 7,15-7,06 (м, 4H), 5,17 (шир.с, 1H), 4,21 (шир.с, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,21 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МСВР(В) m/z 393,1726 (M+H) <sup>+</sup>
248: (S)-1-(2-(1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-3-окса-1-азаспіро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,29-7,24 (м, 2H), 5,39 (шир.с, 1H), 5,12-5,05 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,35 (шир.с, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,71 (шир.с, 1H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,45 (шир.с, 2H)	МСВР(В) m/z 339,1805 (M+H) <sup>+</sup>

249: (R)-4-(4-фторфеніл)-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 5H), 7,00-6,94 (м, 4H), 5,21 (шир.с, 1H), 4,23-4,17 (м, 3H), 1,71 (шир.с, 3H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 485,1979 (M+H) <sup>+</sup>
250: (S)-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (дд, J=5,9, 1,1 Гц, 1H), 7,47-7,23 (м, 8H), 7,16-7,05 (м, 3H), 7,02-6,91 (м, 4H), 5,10 (шир.с, 1H), 4,22 (с, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,67-1,53 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(B) m/z 467,2065 (M+H) <sup>+</sup>
251: (S)-1-(2-(1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-3-окса-1-азаспіро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 5H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 4H), 5,47 (шир.с, 1H), 5,12-5,05 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 2H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,42 (шир.с, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,54-1,46 (м, 2H)	МСВР(B) m/z 431,2073 (M+H) <sup>+</sup>
252: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 5H), 7,11 (тт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 4H), 5,37 (шир.с, 1H), 5,01 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,09-3,93 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,28 (м, 3H)	МС m/z 405,1 (M+H) <sup>+</sup>
253: (S)-3-(2-(((S)-1-(1-бензил-5-метил-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,84-7,38 (м, 7H), 5,65 (с, 1,2H), 5,55 (с, 0,8H), 5,43 (дкв, J=8,9, 6,9 Гц, 1H), 5,11 (тт, J=6,1, 3,6 Гц, 1H), 4,79-4,60 (м, 2H), 2,76 (дтт, J=22,3, 7,2, 3,5 Гц, 1H), 2,56 (2с, 3H), 1,87 (2д, J=6,9 Гц, 3H), 1,22 (2д, J=7,1 Гц, 3H), 1,13 (дд, J=6,9 Гц, 3H)	МСВР(B) (M+H) 421,2338
254: (S)-3-(2-(((S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 3H), 7,24-7,17 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 5,06 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,76 (дт, J=7,5, 3,9 Гц, 1H), 4,42-4,32 (м, 2H), 2,38 (шир.с, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H)	МСВР(B) (M+H) 421,2340
255: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,54 (с, 0,5H), 7,48 (с, 0,5H), 7,44 (с, 0,5H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 0,5H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 0,5H), 7,38 (с, 0,5H), 5,11 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,75 (дкв, J=9,4, 3,7 Гц, 1H), 4,46-4,29 (м, 2H), 3,85 (д, J=5,5 Гц, 3H), 2,62 (ддкв, J=10,4, 7,0, 3,5 Гц, 0,5H), 2,40 (шир.с, 0,5H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,78 (д, J=7,0 Гц, 1,5H). МСВР(B) (M+H) 421,2340 вираховано (M+H) 421,2352	МСВР(B) (M+H) 421,2340
256: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(1H-піразол-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,75 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,58 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,56-6,49 (м, 1H), 5,13 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,39-4,19 (м, 2H), 1,82 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,56 (шир.с, 6H)	МСВР(B) (M+H) 393,2036

257: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,18 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,56-6,49 (м, 1H), 5,11 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,40-4,24 (м, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,71 (с, 3H), 0,59 (с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 393,2050
258: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,17 (дд, J=5,8, 4,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 0,5H), 7,61 (с, 0,5H), 7,55 (дд, J=8,5, 6,7 Гц, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,44 (ддд, J=8,1, 3,3, 1,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,17 (дкв, J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 2H), 2,66 (тд, J=7,0, 3,5 Гц, 0,5H), 2,45 (шир.с, 0,5H), 2,32 (с, 1,5H), 2,31 (с, 1,5H), 1,59 (дд, J=6,8, 1,7 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,94-0,85 (м, 3H), 0,81 (д, J=6,9 Гц, 1,5H)	МСВР(В) (М+Н) 407,2202
259: (R)-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-(піридин-2-іл)оксазолідин-2-он	8,60 (ддд, J=4,8, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,89 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 3H), 7,33-7,28 (м, 4H), 7,21 (ддд, J=8,6, 5,5, 2,2 Гц, 1H), 5,66 (шир.с, 1H), 4,79 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,31 (дд, J=8,9, 3,8 Гц, 1H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 362,1617
260: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,76-7,51 (м, 3H), 7,48-7,37 (м, 2H), 5,71 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 5,06-5,02 (м, 1H), 4,75-4,61 (м, 2H), 2,30 (шир.с, 1H), 1,89 (д, J=7,0, 3H), 1,10 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 393,2026
261: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(6-феноксипіридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,25-8,05 (м, 2H), 7,83 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,50-7,34 (м, 3H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,10 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,75-4,61 (м, 1H), 4,41-4,29 (м, 2H), 1,94 (шир.с, 1H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,70 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 420,2019
262: (S)-3-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,16 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,45-7,28 (м, 4H), 7,09 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,02-6,89 (м, 4H), 4,99 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,58-4,48 (м, 2H), 4,18 (ддд, J=9,7, 8,5, 7,2 Гц, 1H), 3,99 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 395,1507
263: (S)-3-(2-(1-(4-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 5H), 7,09 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,00-6,90 (м, 4H), 5,07 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,53-4,41 (м, 2H), 4,21 (ддд, J=10,5, 9,2, 7,0 Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 377,1600
264: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=5,8, 1,0 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 6,95-6,86 (м, 2H), 4,98 (дкв, J=25,6, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 0,5H), 4,59-4,48 (м, 1,5H), 4,39-4,25 (м, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,65-3,53 (м, 2H), 2,74-2,61 (м, 0,5H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 0,5H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,50 (дд, J=6,9, 1,6 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 0,75 (шир.с, 1,5H), 0,62 (шир.с, 1,5H)	

265: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-фторфенокси)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 7,01-6,94 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 2H), 5,06 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,71 (шир.с, 1H), 4,41-4,29 (м, 2H), 1,99 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,67 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 437,1981
266: (R)-3-(2-((S)-1-(4-бромфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,46 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 5H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,64 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 2H), 7,59-7,53 (м, 2H), 5,92 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 5,13 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,98 (кв, J=8,4, 7,5 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 439,0762
267: (R)-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-(піридин-3-іл)оксазолідин-2-он	8,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 4H), 7,25-7,17 (м, 1H), 5,60 (шир.с, 1H), 4,80 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,27 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 1,25 (шир.д, J=7,5 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 362,1615
268: (R)-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-(піридин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,61-8,60 (м, 2H), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,28-7,17 (м, 3H), 5,57 (шир.с, 1H), 4,80 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,55 (шир.с, 1H), 4,22 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 1,20 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 362,1610
269: (S)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 5H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 3H), 6,18 (дд, J=8,7, 3,7 Гц, 1H), 5,25-5,13 (м, 2H), 4,60 (дд, J=8,7, 3,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 1,81 (д, J=7,0 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 391,1771
270: (4S)-3-(2-(1-(біфеніл-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	8,50-8,45 (м, 1H), 7,95 (ддт, J=7,6, 5,3, 2,3 Гц, 3H), 7,83-7,64 (м, 8H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,49 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 2H), 5,83 (с, 0,5H), 5,57 (с, 0,5H), 5,29-5,24 (м, 0,5H), 5,04-4,99 (м, 0,5H), 2,02 (с, 1,5H), 1,85-1,84 (м, 3H), 1,62 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,35 (д, J=3,3 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 465,2284
271: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-4-метилоксазолідин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,25 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 4,96 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,17 (шир.с, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,44 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 359,1889
272: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26i (м, 4H), 7,17 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,02 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,06 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,49 (шир.с, 8H), 2,28 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 425,2661
273: (R)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 3H), 7,36 (тт, J=7,1, 1,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 4H), 7,21 (шир.с, 2H), 5,22 (шир.с, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,50 (шир.с, 8H), 2,28 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 501,2971

274: (S)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,23 (м, 3H), 7,16 (т, J=7,5 Гц, 4H), 7,00 (шир.с, 2H), 5,51 (с, 1H), 4,89-4,83 (м, 1H), 3,49 (д, J=2,3 Гц, 2H), 2,50 (шир.с, 8H), 2,29 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,00 (с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 501,2981
275: (S)-4-ізопропіл-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 4H), 7,24 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,97 (р, J=7,0 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,59 (шир.с, 8H), 2,28 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,39 (шир.с, 3H)	
276: (S)-4-ізопропіл-5,5-диметил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,39-7,20 (м, 5H), 5,09 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,49 (шир.с, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,57 (шир.с, 8H), 2,32 (с, 3H), 2,03 (шир.с, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 453,2975
277: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(піридин-2-іл)феніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,60 (ддд, J=4,9, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,94-7,86 (м, 3H), 7,84 (дт, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 2H), 5,12 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,40-4,18 (м, 2H), 1,83 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 404,2089
278: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(6-фенілпіридин-3-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,87 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,16 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,40-4,22 (м, 2H), 1,74 (шир.с, 1H), 1,62 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 404,2079
279: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(хінолін-6-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,81 (дд, J=4,3, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (дт, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,89-7,76 (м, 2H), 7,53 (дд, J=8,3, 4,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,24 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,30 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,22 (шир.с, 1H), 1,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (шир.с, 1H), 0,35 (шир.с, 6H)	МСВР(В) (М+Н) 378,1930
280: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(хінолін-7-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,81 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,34 (дт, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,3, 4,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,23-5,17 (м, 1H), 4,50 (шир.д, J=84,2 Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 4,19 (шир.с, 1H), 2,68 (пд, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,9 Гц, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 378,1941
281: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бензоілфеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 4H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 4H), 7,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,15 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,41-4,23 (м, 2H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	МСВР(В) (М+Н) 431,2072

282: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	8,18 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,58 (дд, J=10,9, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,33 (шир.с, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,46-4,36 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,03 (шир.с, 1H), 1,64 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,84 (шир.д, J=7,2 Гц, 3H), 0,70 (шир.д, J=7,2 Гц, 3H)	МСВР(В) (M+H) 425,2093
283: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	8,15 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,42-7,32 (м, 3H), 7,14 (дд, J=13,3, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=3,5, 1,5 Гц, 1H), 5,17 (кв, J=7,1 Гц, 0,5H), 5,07 (д, J=7,4 Гц, 0,5H), 4,71 (шир.с, 0,5H), 4,50 (шир.с, 0,5H), 4,40-4,24 (м, 2H), 2,67 (ддкв, J=10,6, 7,0, 3,6 Гц, 0,5H), 2,323 (с, 1,5H), 2,321 (с, 1,5H), 1,95 (шир.с, 0,5H), 1,58 (дд, J=7,0, 2,3 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 0,76 (шир.с, 1,5H), 0,64 (шир.с, 1,5H)	МСВР(В) (M+) 406,2217
284: (S)-3-(2-(((R)-1-циклопентилетил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 319,2133 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,68 хвил.
285: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(диметиламіно)феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 370,2227 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,47 хвил.
286: N-(3-((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етилфеніл)-ацетамід		МСВР(В) m/z 384,2032 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,97 хвил.
287: (S)-3-(2-(((S)-1-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 367,1887 (M+H) <sup>+</sup> RT=2,39 хвил.
288: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-хлорфеніл)сульфоніл)-феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 501,1343, (M+H) <sup>+</sup> RT=2,68 хвил.
289: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-нітрофеніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 372,1672, (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,59 хвил.
290: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-амінофеніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 342,1931, (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,17 хвил.
291: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-(метилтіо)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 365,1367, (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,88 хвил.
292: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCI <sub>3</sub> ) δ 8,15 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,87-7,74 (м, 2H), 7,51 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,46-7,28 (м, 3H), 6,39 (ш, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,58 (дт, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,29-4,12 (м, 2H), 1,94-1,80 (ш, 1H), 1,74 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,60 (д, J=7,2 Гц, 3H)	МСВР(В) m/z 411,1596 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,54 хвил.
293: (S)-3-{2-[1-(5-Хлор-1H-бензоімідазол-2-іл)-етиламіно]піримідин-4-іл}-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 400,1414, RT=2,04 хвил.

294: (S)-3-(2-((S)-1-[5-(2,2-Диметилпропіл)ізоксазол-3-іл]етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,22 (д, J=5,7 Гц, 1,0H), 7,52 (д, J=5,8 Гц, 0,95H), 5,92 (с, 0,96H), 5,50 (д, J=7,5 Гц, 0,97H), 5,22 (с, 0,83H), 4,72 (д, J=8,3 Гц, 1,0H), 4,42-4,20 (м, 2,06H), 3,51 (с, 0,27H), 2,61 (с, 2,05H), 1,62 (д, J=7,0 Гц, 4,13H), 0,97 (с, 8,95H), 0,90 (д, J=7,0 Гц, 2,56H), 0,80 (д, J=7,0 Гц, 2,93H)	МСВР(В) m/z 387,2271
295: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-фенілпіримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,93 (д, J=5,9 Гц, 4H), 8,26-8,17 (м, 2H), 7,64-7,44 (м, 12H), 6,41 (шир.с, 1H), 5,31 (шир.с, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,41-4,24 (м, 4H), 2,65 (дддд, J=27,4, 14,1, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,20 (шир.с, 1H), 1,75-1,64 (м, 4H), 1,07-0,85 (м, 9H), 0,78 (с, 3H)	МСВР(В) m/z 405,2024 та 405,2025 (M+H) <sup>+</sup>
296: бензиловий ефір 4-((S)-1-[4-((S)-4-ізопропіл-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-піримідин-2-іламіно]етил)-піперидин-1-карбонової кислоти		МСВР(В) (M+)=467,2533 RT: 2,83 хвил.
297: (S)-3-(2-((S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 406,0870 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2,50 хвил.
298: 3-(5-фтор-2-((1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 412,1578 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2,35 хвил.
299: 3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 411,1572 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2,25 хвил.
300: 3-(5-фтор-2-(1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 415,1320 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2,26 хвил.
301: (4S)-3-(2-(1-(5-(2,4-дифторбензилокси)-піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,45 (д, J=4,6 Гц, 4H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,53-7,41 (м, 4H), 6,93 (ддддд, J=19,9, 9,8, 8,7, 2,6, 1,2 Гц, 4H), 6,21 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,21 (шир.с, 2H), 5,18 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,74 (дт, J=7,7, 3,3 Гц, 1H), 4,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,38-4,24 (м, 4H), 2,65 (ддкв, J=10,5, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,30 (шир.с, 1H), 1,65-1,59 (м, 6H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (дкв, J=7,6, 4,9, 4,4 Гц, 6H), 0,79 (д, J=6,5 Гц, 3H)	МС m/z 471,8 (M+H) <sup>+</sup>
302: (S)-3-(2-((S)-1-[4-(4-Фторфенокси)-циклогексил]-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он		PX-МС m/z 442,53 (M+H) <sup>+</sup> ; RT: 1,77 хвил.
303: (4S)-3-(2-(1-(5-(5-бромпіридин-3-ілокси)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62-8,49 (м, 6H), 8,44-8,36 (м, 2H), 8,22 (дд, J=5,7, 0,6 Гц, 2H), 7,57-7,46 (м, 4H), 6,14 (шир.с, 2H), 5,33 (шир.с, 2H), 4,76 (дт, J=8,2, 3,4 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,40-4,26 (м, 4H), 2,67 (рд, J=7,0, 3,4 Гц, 1H), 2,32 (шир.с, 1H), 1,69-1,61 (м, 6H), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,99-0,80 (м, 9H)	МСВР(В) m/z 500,1038 та 500,1034 (M+H) <sup>+</sup>
304: (S)-3-(2-((S)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,58 (с, 2H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,97 (шир.с, 1H), 5,17 (шир.с, 1H), 4,63 (дт, J=8,0, 3,2 Гц, 1H), 4,29-4,15 (м, 2H), 2,10 (шир.с, 1H), 1,50-1,46 (м, 3H), 0,88-0,66 (м, 6H)	PX-МС m/z 363,1 (M+H) <sup>+</sup> ; RT: 1,39 хвил.

305: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(3-хлор-4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,41 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,15-7,00 (м, 2H), 6,85 (ддд, J=9,0, 3,7, 3,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,21 (шир.с, 1H), 4,66 (дт, J=8,3, 3,4 Гц, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 2,25 (шир.с, 1H), 1,56-1,51 (м, 3H), 0,85-0,78 (м, 3H), 0,77-0,70 (м, 3H)	МСВР(В) m/z 473,1484 (M+H) <sup>+</sup>
306: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-(піридин-3-ілокси)-піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 422,1938, RT 1,91 хвил. та 422,1944, RT 2,01 хвил. (M+H) <sup>+</sup>
307: (4S)-3-(2-(1-(5-(3-фторбензилокси)-піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,43 (д, J=4,9 Гц, 4H), 8,21 (д, J=5,7 Гц, 2H), 7,49-7,34 (м, 4H), 7,26-7,02 (м, 6H), 6,20 (шир.с, 1H), 6,11 (шир.с, 1H), 5,22 (шир.с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,74 (дт, J=7,7, 3,3 Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,38-4,23 (м, 4H), 2,66 (гепт.д, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 2,26 (шир.с, 1H), 1,64-1,58 (м, 6H), 1,00 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,94-0,85 (м, 6H), 0,78 (шир.с, 3H)	МСВР(В) m/z 453,2048 та 453,2047 (M+H) <sup>+</sup>
308: (S)-3-(2-((S)-1-(5-йодпіримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 454,0614 (M <sup>+</sup> ), RT 2,35 хвил.
309: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-ілокси)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 490,1800, RT 2,17 хвил. та 490,1795, RT 2,23 хвил. (M+H) <sup>+</sup>
310: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(В) m/z 329,1728, RT 1,81 хвил. та 329,1726, RT 1,93 хвил. (M+H) <sup>+</sup>
311: (4S)-3-(2-(1-(4-(4-фторфенокси)-піримідин-2-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,56 (дд, J=5,7, 2,3 Гц, 2H), 8,20 (дд, J=5,7, 4,0 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=5,7, 4,4 Гц, 2H), 7,20-7,00 (м, 8H), 6,71 (дд, J=5,7, 2,0 Гц, 2H), 6,03 (шир.с, 1H), 5,87 (шир.с, 1H), 5,11 (шир.с, 2H), 4,72-4,61 (м, 2H), 4,40-4,23 (м, 4H), 2,59 (ддп, J=10,5, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,21 (шир.с, 1H), 1,59-1,55 (м, 6H), 1,00-0,85 (м, 9H), 0,80 (д, J=6,3 Гц, 3H)	МСВР(В) m/z 439,1887 та 439,1887 (M+H) <sup>+</sup>
312: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S, 6R)-2,6-диметил-морфоліно)-метилфеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. 0,63 (шир.с, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 1,20 (дд, J=6,26, 2,74 Гц, 6H), 1,58 (д, J=7,04 Гц, 3H), 2,54-2,82 (м, 2H), 3,73-3,90 (м, 2H), 4,32 (д, J=3,52 Гц, 2H), 4,39 (д, J=5,87 Гц, 2H), 4,68-4,78 (м, 1H), 5,15-5,31 (м, 1H), 7,51 (с, 4H), 7,62-7,76 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H)	РХМС m/z 454,3 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,57 хвил.

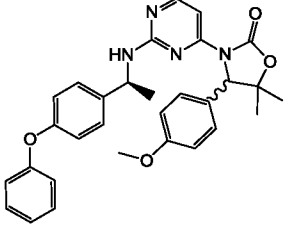
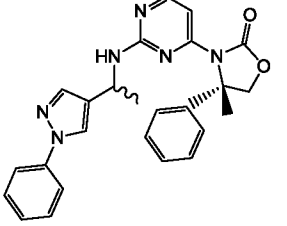
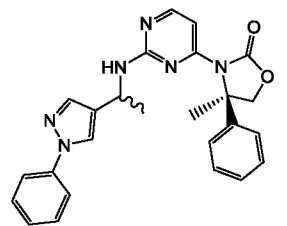
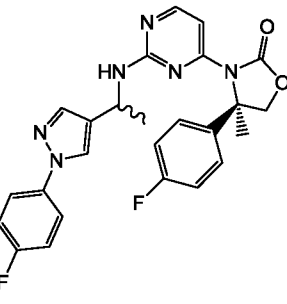
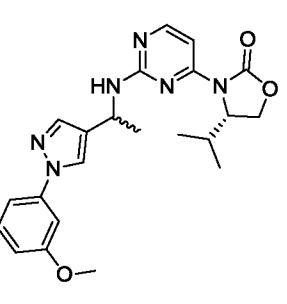
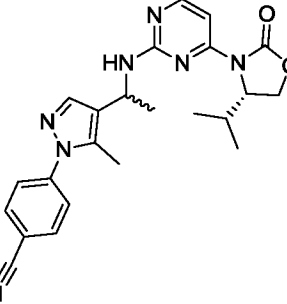
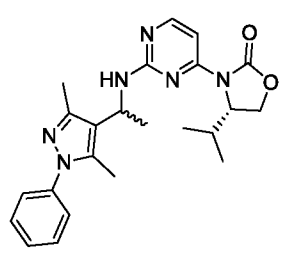
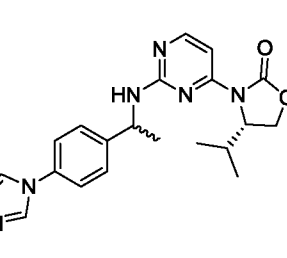
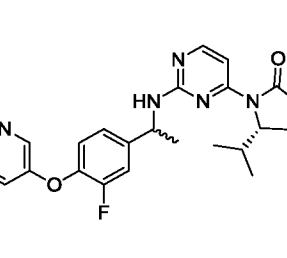
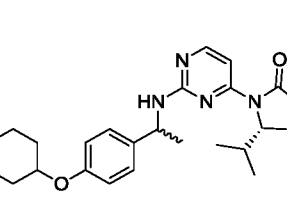
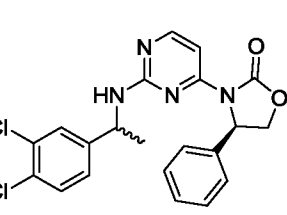
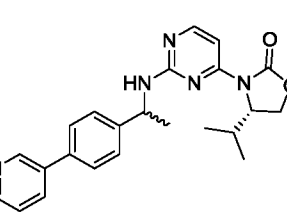
Сполуки у Таблиці 9 отримували з використанням способів, аналогічних тим, які описані для одержання сполук Прикладів 1, 113 та 171-212, включаючи хіральне розділення для виділення двох діастереомерів.

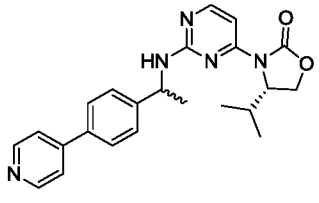
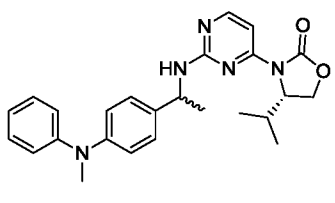
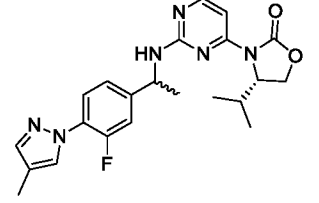
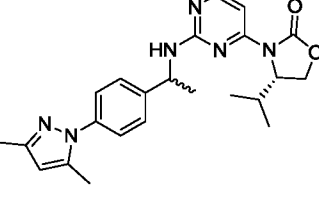
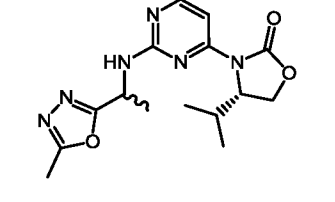
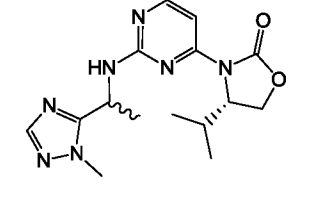
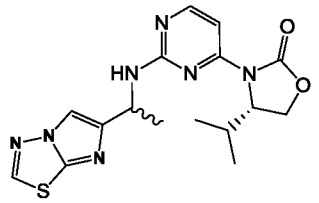
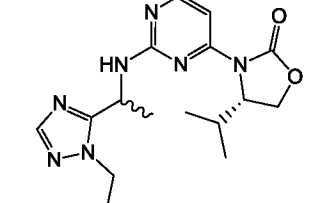
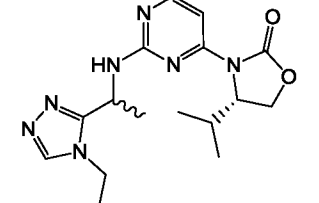
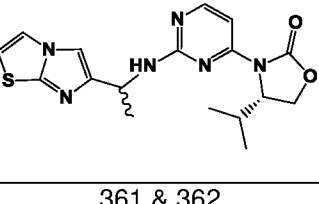
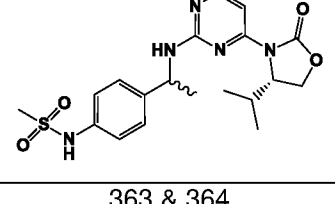
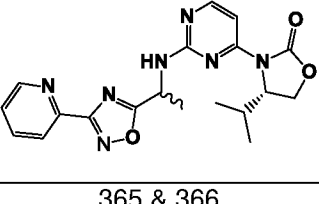
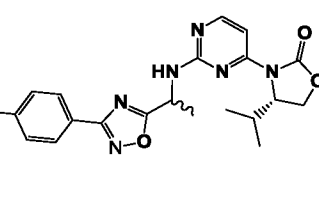
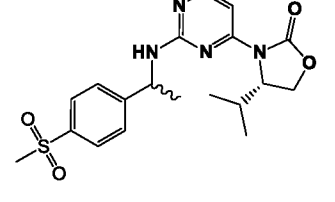
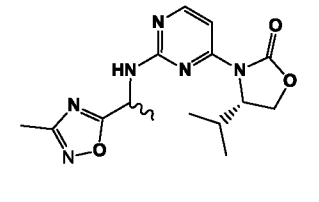
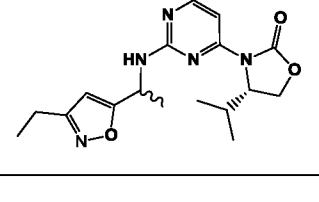
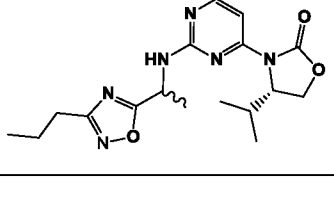
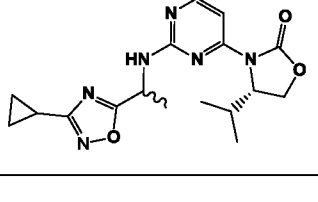
5

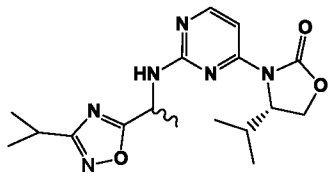
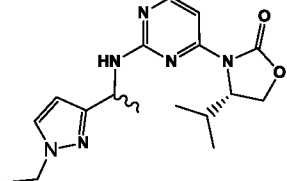
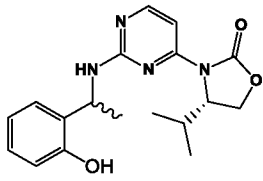
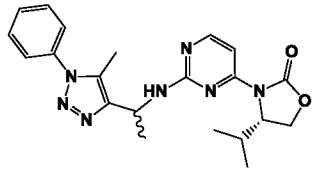
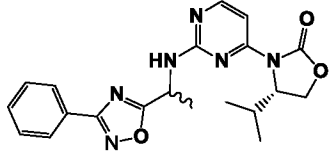
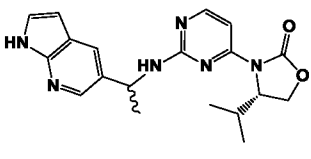
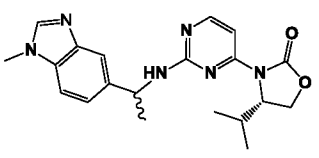
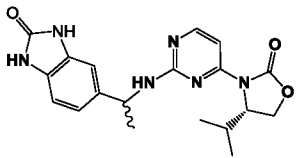
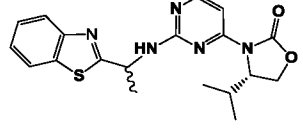
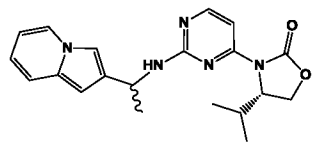
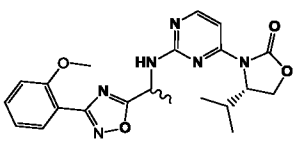
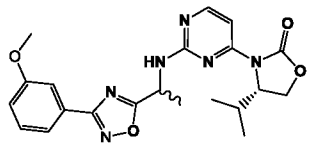
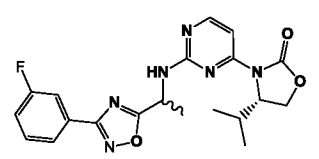
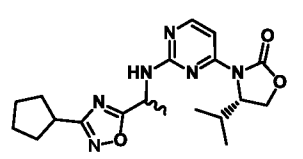
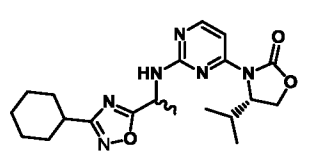
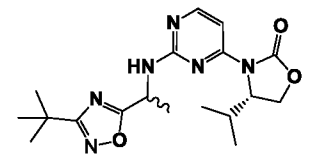
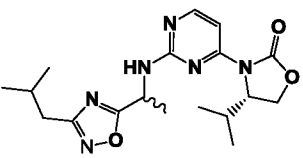
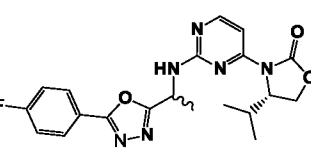
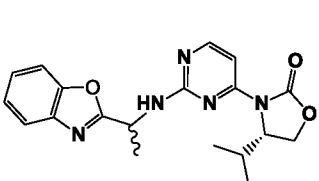
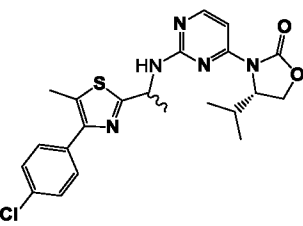
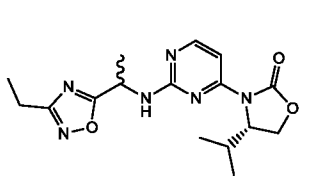
Таблиця 9

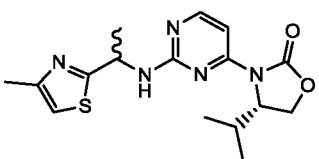
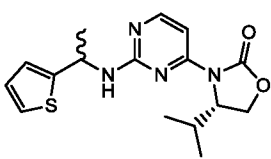
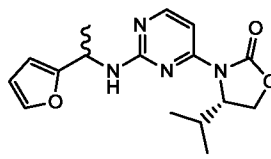
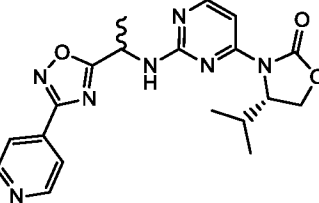
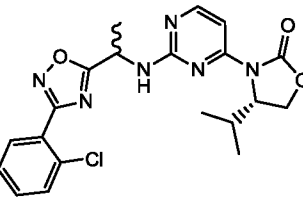
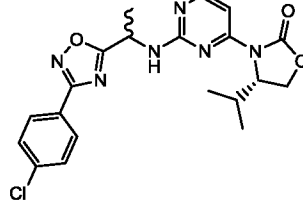
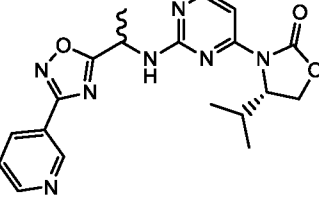
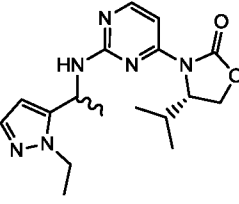
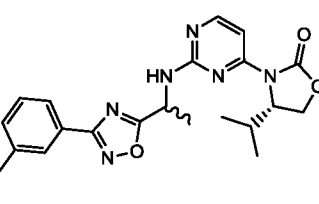
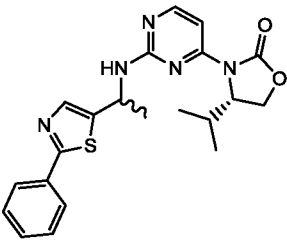
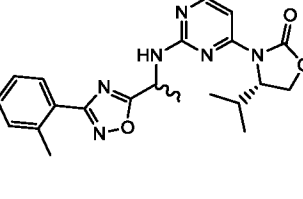
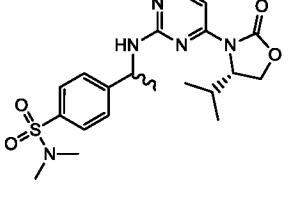
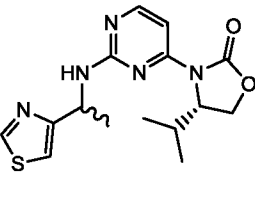
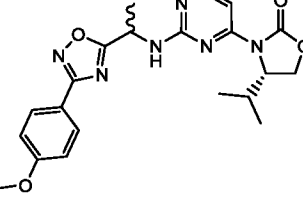
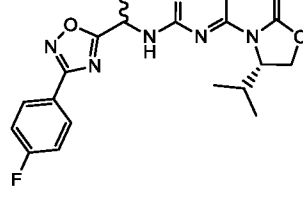
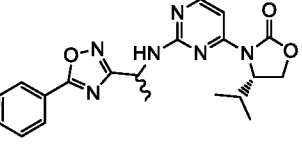
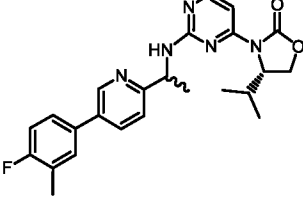
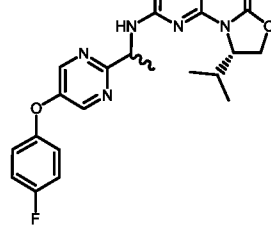
313 & 314	315 & 316	317 & 318
-----------	-----------	-----------

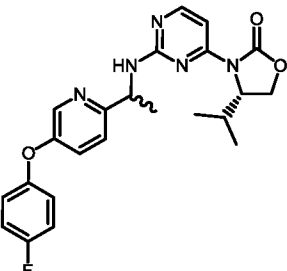
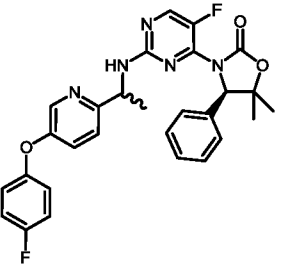
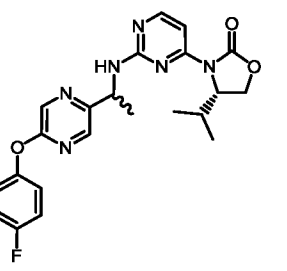
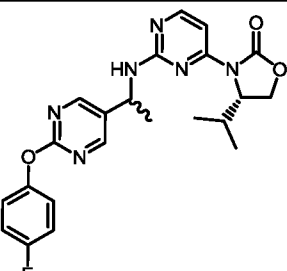
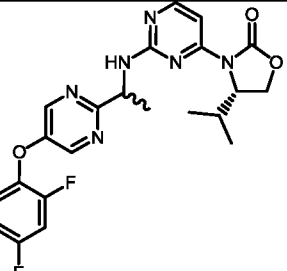
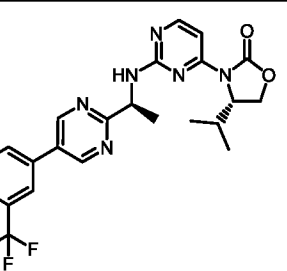
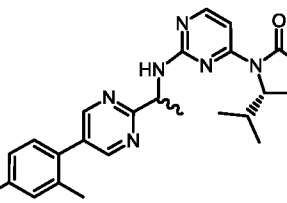


		
<p>319 &amp; 320</p>	<p>321 &amp; 322</p>	<p>323 &amp; 324</p>
		
<p>325 &amp; 326</p>	<p>327 &amp; 328</p>	<p>329 &amp; 330</p>
		
<p>331 &amp; 332</p>	<p>333 &amp; 334</p>	<p>335 &amp; 336</p>
		

<p>337 &amp; 338</p> 	<p>339 &amp; 340</p> 	<p>341 &amp; 342</p> 
<p>343 &amp; 344</p> 	<p>345 &amp; 346</p> 	<p>347 &amp; 348</p> 
<p>349 &amp; 350</p> 	<p>351 &amp; 352</p> 	<p>353 &amp; 354</p> 
<p>355 &amp; 356</p> 	<p>357 &amp; 358</p> 	<p>359 &amp; 360</p> 
<p>361 &amp; 362</p> 	<p>363 &amp; 364</p> 	<p>365 &amp; 366</p> 
<p>367 &amp; 368</p> 	<p>369 &amp; 370</p> 	<p>371 &amp; 372</p> 

<p>373 &amp; 374</p> 	<p>375 &amp; 376</p> 	<p>377 &amp; 378</p> 
<p>379 &amp; 380</p> 	<p>381 &amp; 382</p> 	<p>383 &amp; 384</p> 
<p>385 &amp; 386</p> 	<p>387 &amp; 388</p> 	<p>389 &amp; 390</p> 
<p>391 &amp; 392</p> 	<p>393 &amp; 394</p> 	<p>395 &amp; 396</p> 
<p>397 &amp; 398</p> 	<p>399 &amp; 400</p> 	<p>401 &amp; 402</p> 
<p>403 &amp; 404</p> 	<p>405 &amp; 406</p> 	<p>407 &amp; 408</p> 
<p>409 &amp; 410</p> 	<p>411 &amp; 412</p> 	<p>413 &amp; 414</p> 

<p>415 &amp; 416</p> 	<p>417 &amp; 418</p> 	<p>419 &amp; 420</p> 
<p>421 &amp; 422</p> 	<p>423 &amp; 424</p> 	<p>425 &amp; 426</p> 
<p>427</p> 	<p>428 &amp; 429</p> 	<p>430</p> 
<p>431 &amp; 432</p> 	<p>433 &amp; 434</p> 	<p>435 &amp; 436</p> 
<p>437 &amp; 438</p> 	<p>439 &amp; 440</p> 	<p>441 &amp; 442</p> 
<p>443</p> 	<p>444 &amp; 445</p> 	<p>446 &amp; 447</p> 

448 & 449	450 & 451	452 & 453
		
454 & 455	456	457
		
458		
		

Таблиця 10

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР, умови для хірального розділення та РХМС сигнал для кожної сполуки, перераховані у Таблиці 9

Приклад: назва	Умови для хірального розділення, ідентифікація піку та аналітичні дані
313 & 314: 4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<p>Хіральне розділення здійснювали за допомогою SFC (IA-H, 5 мкМ, 20×50 мм) з використанням 28 % MeOH у CO<sub>2</sub> з одержанням (R)-4-(4-метокси-феніл)-5,5-диметил-3-(2-(((S)-1-(4-феноксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-(4-метоксифеніл)-5,5-диметил-3-(2-(((S)-1-(4-феноксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 313: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (д, J=5,9, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,94-6,86 (м, 4H), 6,83-6,76 (м, 2H), 5,24 (шир.с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,24-1,09 (м, 3H), 0,92 (с, 3H); МСВР(В) m/z 511,2326 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ий пік 314: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,10 (тт, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,06-6,90 (м, 6H), 6,89-6,82 (м, 2H), 6,82-6,75 (м, 2H), 5,29 (с, 1H), 5,09 (шир.с, 1H), 4,80 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,48 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (с, 3H); МСВР(В) m/z 511,2323 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

<p>315 &amp; 316: (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-(1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Хіральне розділення здійснювали за допомогою SFC (IA, 5 мкм, 20×250 мм) з використанням 45 % iPrOH з 0,2 % Et<sub>2</sub>NH у CO<sub>2</sub> з одержанням (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-(((R)-1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-(((S)-1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 315: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 4H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 441,2036 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ий пік 316: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 4H), 4,99 (шир.с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,07 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 441,2039 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>317 &amp; 318: (R)-4-метил-4-феніл-3-(2-(1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Хіральне розділення здійснювали за допомогою SFC (IA, 5 мкм, 20×250 мм) з 45 % iPrOH, модифікованого за допомогою 0,2 % Et<sub>2</sub>NH у CO<sub>2</sub> з одержанням (R)-4-метил-4-феніл-3-(2-(((S)-1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-метил-4-феніл-3-(2-(((S)-1-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 317: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 4H), 4,98 (шир.с, 1H), 4,39 (шир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,07 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 441,2037 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ий пік 318: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 4H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 441,2039 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>319 &amp; 320: (R)-4-(4-фторфеніл)-3-(2-(1-(1-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-метилоксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 10-50 % етилацетат/гептан з одержанням (R)-4-(4-фторфеніл)-3-(2-(((R)-1-(1-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-метил-оксазолідин-2-ону та (R)-4-(4-фторфеніл)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-метилоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 319: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,09-7,03 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 2H), 4,98 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 1H), 4,15 (кв, J=8,6 Гц, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,04 (шир.с, 3H); МСВР(В) m/z 477,1827 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ий пік 320: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 6,93 (т, J=8,6 Гц, 2H), 5,01 (шир.с, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,30-4,23 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 3H); МСВР(В) m/z 477,1829 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

<p>321 &amp; 322: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(1-(3-метоксибеніл)-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 10-50 % етилацетат/гептан з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(1-(3-метоксибеніл)-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(1-(3-метоксибеніл)-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 321: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (дд, J=3,3, 2,5 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,27 (ддд, J=8,0, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J=8,1, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 5,21 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,64 (пд, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,61 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) (M+H) 423,2141. Вираховано (M+H) 423,2145.</p> <p>2-ий пік 322: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J=8,1, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=8,3, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (дт, J=7,6, 3,5 Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,31 (шир.с, 1H), 1,61 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 0,75-0,64 (шир.м, 3H). МСВР(В) (M+H) 423,2139. Вираховано (M+H) 423,2145.</p>
<p>323 &amp; 324: 4-(4-(1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензонітрил</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC. (Колонка: Chiralpak-ID (Semi-Prep 20 мм × 250 мм) Isocratic:65 % CO<sub>2</sub>:35 % MeOH (добавка 5 мМ NH<sub>4</sub>OH) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(1-(3-метокси-беніл)-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(1-(3-метоксибеніл)-1H-піразол-4-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 323: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,79 (тд, J=5,7, 3,5 Гц, 1H), 4,40 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,65 (пд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) (M+H) 432,2138. Вираховано (M+H) 432,2148.</p> <p>2-ий пік 324: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,97-7,84 (м, 2H), 7,77-7,63 (м, 3H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,16 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,79 (дт, J=7,5, 3,8 Гц, 1H), 4,43-4,33 (м, 2H), 2,41 (с, 4H), 1,59 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,87 (шир.д, J=7,1 Гц, 3H), 0,80 (шир.д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) (M+H) 432,2137. Вираховано (M+H) 432,2148.</p>

<p>325 &amp; 326: (S)-3-(2-(1-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (Колонка AD-H 5mM 20x250 мм 15 % MeOH+DEA) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 325: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 5,12 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,78 (тд, J=5,6, 3,5 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 2H), 2,63 (тд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) (M+N) 421,2348. Вираховано (M+N) 421,2352.</p> <p>2-ий пік 326: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 5,07 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,78 (дт, J=7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (шир.с, 1H) 2,29 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (шир.д, J=7,0 Гц, 3H), 0,77 (шир.д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) (M+N) 421,2347. Вираховано (M+N) 421,2352.</p>
<p>327 &amp; 328: (S)-3-(2-(1-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (10-85 % АСН/вода 0,1 % NH<sub>4</sub>ОН модифікатор) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 327: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25-8,00 (м, 2H), 7,53 (д, J=0,7 Гц, 5H), 7,38 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,04 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,40-4,19 (м, 2H), 2,68 (пд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) (M+N) 393,2042. Вираховано (M+N) 393,2039.</p> <p>2-ий пік 328: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,55 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 4H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,15 (т, J=1,2 Гц, 1H), 5,12 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,44-4,23 (м, 2H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H). МСВР(В) (M+N) 393,2026. Вираховано (M+N) 393,2039.</p>



<p>329 &amp; 330: (S)-3-(2-(1-(3-фтор-4-(піридин-3-ілокси)феніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (колонка AD-H 5мМ 20×250 мм колонка 15 % MeOH+DEA) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-фтор-4-(піридин-3-ілокси)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-(піридин-3-ілокси)феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 329: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32-8,23 (м, 2H), 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,31 (дд, J=11,8, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,15-4,95 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,41-4,26 (м, 2H), 2,68 (пд, J=7,1, 3,6 Гц, 1H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). MСВР(В) (M+H) 438,1935. Вираховано (M+H) 438,1941.</p> <p>2-ий пік 330: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,28 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,36 (ддд, J=8,4, 2,9, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=11,8, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,10 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,72 (шир.с, 1H), 4,43-4,29 (м, 2H), 1,93 (шир.с, 1H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,69 (шир.с, 3H). MСВР(В) (M+H) 438,1928. Вираховано (M+H) 438,1941.</p>
<p>331 &amp; 332: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)-феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (колонка IA-H 5 мМ 20×250 мм колонка 30 % MeOH) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)-феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 331: MСВР(В) (M+) 426,2267, RT=2,45 хвил. 2-ий пік 332: MСВР(В) (M+) 426,2267, RT=2,37 хвил.</p>
<p>333 &amp; 334: (R)-3-(2-(1-(3,4-дихлорфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 10-40 % етилацетат/гептан з одержанням (R)-3-(2-(((S)-1-(3,4-дихлорфеніл)-етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону та (R)-3-(2-(((R)-1-(3,4-дихлорфеніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 333: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,85-7,74 (м, 5H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,55 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,90 (дд, J=8,9, 4,0 Гц, 1H), 5,14 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,56 (дд, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 1,60 (д, J=7,0 Гц, 3H). MСВР(В) (M+H) 429,0899. Вираховано (M+H) 429,0885.</p> <p>2-ий пік 334: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (дт, J=4,6, 2,3 Гц, 3H), 7,45 (дд, J=6,4, 2,9 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,16 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 5,26 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 5,16 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,56 (дд, J=8,8, 3,6 Гц, 1H), 1,80 (д, J=7,0 Гц, 3H). MСВР(В) (M+H) 429,0887. Вираховано (M+H) 429,0885.</p>

<p>335 &amp; 336: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4-(піридин-3-іл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (колонка IA-H 5 мМ 20×250 мм колонка 40 % MeOH, 10мМ NH<sub>4</sub>OH) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(4-(піридин-3-іл)феніл)-етил)аміно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(піридин-3-іл)феніл)-етил)аміно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 335: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,81 (шир.с, 1H), 8,52 (шир.с, 1H), 8,14 (шир.с, 1H), 8,10 (дт, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=11,2, 5,3 Гц, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,40-4,19 (м, 2H), 2,69 (ддд, J=10,4, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(B) (M+H) 404,2085. Вираховано (M+H) 404,2086.</p> <p>2-ий пік 336: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (шир.с, 1H), 8,55 (шир.с, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 7,54 (шир.с, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H). МСВР(B) (M+H) 404,2079. Вираховано (M+H) 404,2086.</p>
<p>337 &amp; 338: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4-(піридин-4-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 20-100 % етилацетат/гептан з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(4-(піридин-4-іл)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(піридин-4-іл)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 337: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (шир.с, 2H), 8,14 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,83-7,66 (м, 4H), 7,60-7,46 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,15-4,96 (м, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 4,38-4,15 (м, 2H), 2,69 (ддр, J=10,5, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(B) (M+H) 404,2068. Вираховано (M+H) 404,2086.</p> <p>2-ий пік 338: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (шир.с, 2H), 8,17 (шир.с, 1H), 7,80-7,68 (м, 4H), 7,56-7,44 (м, 2H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 4,31 (дт, J=17,1, 9,0 Гц, 2H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 0,55 (шир.с, 3H). МСВР(B) (M+H) 404,1939. Вираховано (M+H) 404,2086.</p>

<p>339 &amp; 340: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4-(метил(феніл)аміно)феніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 40-100 % етилацетат/гептан з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(4-(метил(феніл)аміно)феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(метил(феніл)аміно)-феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 339: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 4H), 7,03-6,94 (м, 4H), 6,91 (тт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,68 (ддкв, J=10,5, 6,9, 3,4 Гц, 1H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) (M+N) 432,2390. Вираховано (M+N) 432,2400.</p> <p>2-ий пік 340: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 4H), 7,02-6,92 (м, 4H), 6,89 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,04 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,43-4,26 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,11 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H). МСВР(В) (M+N) 432,2386. Вираховано (M+N) 432,2400.</p>
<p>341 &amp; 342: S)-3-(2-(1-(3-фтор-4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он</p>	<p>Розділення здійснювали за допомогою хіральної колонки SFC (IC 20×250 нм 45 % IPA у CO<sub>2</sub>, 75г/хвил. потік) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-фтор-4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)-етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 341: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=2,9, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 5,01 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,46 (шир.с, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 2,68 (пд, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 2,17 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) (M+N) 425,2089. Вираховано (M+N) 425,2101.</p> <p>2-ий пік 342: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 5,10 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,43-4,24 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H). МСВР(В) (M+N) 425,2081. Вираховано (M+N) 424,2101.</p>

343 & 344: (S)-3-(2-(1-(4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (колонка IA 20×250 мм колонка 25 % MeOH, 0,2 % DEA) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 343: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,46 (шир.с, 1H), 4,39-4,22 (м, 2H), 2,79-2,60 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). MСВР(В) (M+H) 421,2332. Вираховано (M+H) 421,2352. 2-ий пік 344: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 5,17 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,74 (шир.с, 1H), 4,45-4,19 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,07 (шир.с, 1H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,80 (шир.с, 3H), 0,65 (шир.с, 3H). MСВР(В) (M+H) 421,2335. Вираховано (M+H) 421,2352.
345 & 346: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 99 бар, елюючи 10 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 345: MСВР(В) m/z 333,1668 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,96 хвилин. 2-ий пік 346: MСВР(В) m/z 333,1668 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,58 хвилин.
347 & 348: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(1-метил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 99 бар, елюючи 10 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(1-метил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 347: MСВР(В) m/z 332,1831 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,68 хвилин. 2-ий пік 348: MСВР(В) m/z 332,1833 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,57 хвилин.
349 & 350: (S)-3-(2-((1-(імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 99 бар, елюючи 10 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 349: MСВР(В) m/z 374,1384 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,01 хвилин. 2-ий пік 350: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,60 (дт, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,33-4,07 (м, 2H), 2,25 (шир., 1H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,84-0,52 (шир., 6H). MСВР(В) m/z 373,1321 (M <sup>+</sup> ), RT=1,88 хвил.

351 & 352: (S)-3-(2-((1-(1-етил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 99 бар, елюючи 10 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(1-етил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(1-етил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 351: МСВР(В) m/z 346,1985 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,89 хвилин. 2-ий пік 352: МСВР(В) m/z 346,1983 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,75 хвилин.
353 & 354: (S)-3-(2-((1-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 99 бар, елюючи 10 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 353: МСВР(В) m/z 346,1984 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,80 хвилин. 2-ий пік 354: МСВР(В) m/z 346,1982 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,77 хвилин.
355 & 356: (S)-3-(2-((1-(імідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 75 мл/хвил., 120 бар, елюючи 20-30 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(імідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(імідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 355: МСВР(В) m/z 373,1436 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,92 хвилин. 2-ий пік 356: МСВР(В) m/z 373,1439 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,84 хвилин.
357 & 358: N-(4-(1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)-феніл)метансульфонамід	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 96 бар, елюючи 25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням N-(4-(((R)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)феніл)-метансульфонамід та N-(4-(((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)феніл)-метансульфонамід. 1-ий пік 357: МСВР(В) m/z 420,1689 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,08 хвилин. 2-ий пік 358: МСВР(В) m/z 420,1687 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,98 хвилин.
359 & 360: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(піридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-40 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(піридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(піридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 359: МСВР(В) m/z 396,1784 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,26 хвилин. 2-ий пік 360: МСВР(В) m/z 396,1784 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,20 хвилин.

361 & 362: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(пара-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-40 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(пара-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(пара-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 361: МСВР(В) m/z 409,1985 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,88 хвилин. 2-ий пік 362: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,24 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,59 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,41 (b, 1H), 4,67 (дт, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,36-4,18 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 1H), 1,78 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,81 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) m/z 409,1985 (м +H) <sup>+</sup> , RT=2,85 хвил.
363 & 364: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(4-(метилсульфоніл)-феніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 100 бар, елюючи 25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(4-(метилсульфоніл)-феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 363: МСВР(В) m/z 405,1594 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,26 хвилин. 2-ий пік 364: МСВР(В) m/z 405,1595 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,14 хвилин.
365 & 366: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 100 бар, елюючи 20 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 365: МСВР(В) m/z 333,1679 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,19 хвилин. 2-ий пік 366: МСВР(В) m/z 333,1680 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,12 хвилин.
367 & 368: (S)-3-(2-((1-(3-етилізоксазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 79 мл/хвил., 100 бар, елюючи 20 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-етилізоксазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-етилізоксазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 367: МСВР(В) m/z 346,1886 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,51 хвилин. 2-ий пік 368: МСВР(В) m/z 346,1882 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,45 хвилин.

369 & 370: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 75 мл/хвил., 100 бар, елююючи 20 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 369: MСВР(V) m/z 361,1989 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,52 хвилин. 2-ий пік 370: MСВР(V) m/z 361,1985 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,49 хвилин.
371 & 372: (S)-3-(2-((1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 100 бар, елююючи 15 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 371: MСВР(V) m/z 359,1830 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,42 хвилин. 2-ий пік 372: MСВР(V) m/z 359,1833 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,37 хвилин.
373 & 374: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 100 бар, елююючи 20 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 373: MСВР(V) m/z 361,1990 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,58 хвилин. 2-ий пік 374: MСВР(V) m/z 361,1987 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,54 хвилин.
375 & 376: (S)-3-(2-((1-(1-етил-1H-піразол-3-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 78 мл/хвил., 100 бар, елююючи 20 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(1-етил-1H-піразол-3-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(1-етил-1H-піразол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 375: MСВР(V) m/z 345,2046 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,31 хвилин. 2-ий пік 376: MСВР(V) m/z 345,2050 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,26 хвилин.
377 & 378: (S)-3-(2-((1-(2-гідроксифеніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хіральної колонкової хроматографії (OJ-H, 4,6×250 мм колонка, 1 мл/хвил., елююючи 25 % етанол/гептан) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(2-гідроксифеніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(2-гідроксифеніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 377: MСВР(V) m/z 343,1767 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,41 хвилин. 2-ий пік 378: MСВР(V) m/z 343,1767 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,36 хвилин.
379 & 380: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(5-	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної

метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<p>колونкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 874 мл/хвил., 100 бар, елюючи 30 % IPA/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(5-метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-метил-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 379: МСВР(В) m/z 408,2135 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,37 хвилини.</p> <p>2-ий пік 380: МСВР(В) m/z 408,2140 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,31 хвилини.</p>
381 & 382: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((1-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 100 бар, елюючи 20 %-35 % IPA/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 381: МСВР(В) m/z 395,1792 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,63 хвилини.</p> <p>2-ий пік 382: МСВР(В) m/z 395,1818(M+H)<sup>+</sup>, RT=2,58 хвил.</p>
383 & 384: (S)-3-(2-(((R)-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 99 бар, елюючи 45 % MeOH з 5 мМ NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 383: МСВР(В) m/z 367,1862 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,10 хвилини.</p> <p>2-ий пік 384: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,30-5,08 (м, 1H), 4,73-4,51 (м, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 1,78 (дд, J=31,8, 17,0 Гц, 1H), 1,66 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,56 (с, 6H). МСВР(В) m/z 367,1870(M+H)<sup>+</sup>, RT=2,00 хвил.</p>
385 & 386: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((1-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 99 бар, елюючи 20 % IPA/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 385: МСВР(В) m/z 381,2026 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,05 хвилини.</p> <p>2-ий пік 386: МСВР(В) m/z 381,2022(M+H)<sup>+</sup>, RT=1,96 хвил.</p>



387 & 388: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 100 бар, елюючи 25 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 387: МСВР(В) m/z 383,1811 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,90 хвилин. 2-ий пік 388: МСВР(В) m/z 383,1815 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,85 хвилин.
389 & 390: (S)-3-(2-((1-(бензо[d]тіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (ID, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 100 бар, елюючи 35 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 389: МСВР(В) m/z 384,1488 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,44 хвилин. 2-ий пік 390: МСВР(В) m/z 384,1473(M+H) <sup>+</sup> , RT=2,36 хвилин.
391 & 392: (S)-3-(2-((1-(індолізін-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (OJ, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 75 мл/хвил., 120 бар, елюючи 15-55 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(індолізін-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(індолізін-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 391: МСВР(В) m/z 366,1926 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,66 хвилин. 2-ий пік 392: МСВР(В) m/z 366,1918(M+H) <sup>+</sup> , RT=2,63 хвилин.
393 & 394: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/хвил., 100 бар, елюючи 5-55 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 393: МСВР(В) m/z 425,1925 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,57 хвилин. 2-ий пік 394: МСВР(В) m/z 425,1916(M+H) <sup>+</sup> , RT=2,52 хвилин.

395 & 396: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 100 бар, елюючи 25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 395: МСВР(В) m/z 425,1924 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,60 хвилин. 2-ий пік 396: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,56 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=3,7, 1,8 Гц, 2H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (ддд, J=8,3, 2,7, 0,9 Гц, 1H), 5,34 (ш, 1H), 4,58 (дт, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,37-4,03 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,12 (шир., 1H), 1,68 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,65 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) m/z 425,1924(M+H) <sup>+</sup> , RT=2,54 хвил.
397 & 398: (S)-3-(2-((1-(3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 75 мл/хвил., 100 бар, елюючи 20 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 397: МСВР(В) m/z 413,1729 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,66 хвилин. 2-ий пік 398: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (дт, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=9,4, 2,7, 1,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=8,0, 5,7 Гц, 1H), 7,22 (тдд, J=8,4, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 5,44 (шир., 1H), 4,68 (дт, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,44-4,11 (м, 2H), 2,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) m/z 413,1732 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,61 хвил.
399 & 400: (S)-3-(2-((1-(3-циклопентил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 99 бар, елюючи 15 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-циклопентил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-циклопентил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 399: МСВР(В) m/z 387,2133 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,54 хвилин. 2-ий пік 400: МСВР(В) m/z 387,2117(M+H) <sup>+</sup> , RT=2,50 хвилин.
401 & 402: (S)-3-(2-((1-(3-циклогексил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 99 бар, елюючи 30 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-циклогексил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-циклогексил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 401: МСВР(В) m/z 401,2277 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,71 хвилин. 2-ий пік 402: МСВР(В) m/z 401,2288(M+H) <sup>+</sup> , RT=2,68 хвилин.
403 & 404: (S)-3-(2-((1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка,

іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	74 мл/хвил., 100 бар, елюючи 15 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)-аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 403: МСВР(В) m/z 375,2131 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,47 хвилин. 2-ий пік 404: МСВР(В) m/z 375,2130 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,44 хвилин.
405 & 406: (S)-3-(2-((1-(3-ізобутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 100 бар, елюючи 15 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-ізобутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-ізобутил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 405: МСВР(В) m/z 375,2120 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,45 хвилин. 2-ий пік 406: МСВР(В) m/z 375,2135 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,44 хвилин.
407 & 408: (S)-3-(2-((1-(5-(4-фторфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 99 бар, елюючи 30 % IPA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-фторфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фторфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 407: МСВР(В) m/z 413,1713 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,31 хвилин. 2-ий пік 408: МСВР(В) m/z 413,1721 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,25 хвилин.
409 & 410: (S)-3-(2-((1-(бензо[d]оксазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/хвил., 99 бар, елюючи 25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(бензо[d]оксазол-2-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 409: МСВР(В) m/z 368,1729 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,66 хвилин. 2-ий пік 410: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,80-7,61 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,40-7,21 (м, 2H), 6,40 (шир., 1H), 5,39 (с, 1H), 4,64 (дт, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 4,36-4,17 (м, 2H), 2,11 (шир., 1H), 1,77 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,64 (шир., 6H). МСВР(В) m/z 368,1727 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,60 хвил.
411 & 412: (S)-3-(2-((1-(4-(4-хлорфеніл)-5-метилтіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-50 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(4-хлорфеніл)-5-метилтіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-хлорфеніл)-5-метилтіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 411: МСВР(В) m/z 458,1401 (M+H) <sup>+</sup> . RT=3,02 хвилин. 2-ий пік 412: МСВР(В) m/z 458,1401 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,92 хвилин.
413 & 414: (S)-3-(2-((1-(3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H колонка (80 г/хвил., 80 бар, 20×250 мм), елюючи 15 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)-

	аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 413: МСВР(В) m/z 346,1753 RT=2,13 хвилин. 2-ий пік 414: МСВР(В) m/z 346,1753 RT=2,05 хвилин.
415 & 416: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(4-метилтіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 10-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(4-метилтіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-метилтіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 415: МСВР(В) m/z 347,1416 RT=2,25 хвилин. 2-ий пік 416: МСВР(В) m/z 347,1416 RT=2,17 хвилин.
417 & 418: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(тіофен-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 10-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(тіофен-2-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(тіофен-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 417: МСВР(В) m/z 332,1307 RT=2,54 хвилин. 2-ий пік 418: МСВР(В) m/z 332,1307 RT=2,53 хвилин.
419 & 420: (S)-3-(2-((1-(фуран-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD-H колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 10-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((S)-1-(фуран-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((R)-1-(фуран-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 419: МСВР(В) m/z 316,1535 RT=2,37 хвилин. 2-ий пік 420: МСВР(В) m/z 316,1535 RT=2,39 хвилин.
421 & 422: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 15-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 421: МСВР(В) m/z 395,1706 RT=1,75 хвилин. 2-ий пік 422: МСВР(В) m/z 395,1706 RT=2,25 хвилин.
423 & 424: (S)-3-(2-((1-(3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 15-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 423: МСВР(В) m/z 428,1364 RT=3,01 хвилин. 2-ий пік 424: МСВР(В) m/z 428,1364 RT=2,79 хвилин.

425 & 426: (S)-3-(2-((1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 15-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 425: MСВР(В) m/z 428,1364 RT=2,65 хвилин. 2-ий пік 426: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1,0H), 8,08-7,97 (м, 2,07H), 7,63-7,40 (м, 3,09H), 5,41 (кв, J=7,2 Гц, 1,04H), 4,75-4,63 (м, 0,97H), 4,33 (д, J=6,3 Гц, 2,18H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3,31H), 1,07-0,85 (м, 0,95H), 0,70 (д, J=38,0 Гц, 5,81H). MСВР(В) m/z 428,1364.
427: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(піридин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IA колонка (75 мл/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 15-25 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(піридин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(піридин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 2-ий пік 427: MСВР(В) m/z 395,1706 RT=2,24 хвилин.
428 & 429: (S)-3-(2-((1-(1-етил-1H-піразол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD колонка (75 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 25 % IPA/0,2 % DEA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(1-етил-1H-піразол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(1-етил-1H-піразол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 428: MСВР(В) m/z 345,2005 (M+H) RT=2,28 хвилин. 2-ий пік 429: MСВР(В) m/z 345,2044 (M+H) RT=2,21 хвилин.
430: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(мета-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD колонка (75 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 25-35 % IPA/0,2 % DEA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(мета-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(мета-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 2-ий пік 430: MСВР(В) m/z 345,2044 (M+H) RT=2,82 хвилин.
431 & 432: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(2-фенілтіазол-5-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD колонка (75 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 40 % IPA/0,2 % DEA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(2-фенілтіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(2-фенілтіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 431: MСВР(В) m/z 409,1573 RT=2,33 хвилин. 2-ий пік 432: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,65 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,53-7,27 (м, 4H), 5,43 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (дт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 4,41-4,20 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,69 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 0,88-0,49 (м, 6H). MСВР(В) m/z 409,1573.
433 & 434: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(о-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AD колонка (75 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 25-40 % IPA/0,2 % DEA/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(о-толіл)-1,2,4-

	<p>оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(о-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 433: МСВР(В) m/z 409,1 (M+H) RT=2,25 хвилин. 2-ий пік 434: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,25 (м, 3H), 5,40 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,44-4,22 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,75 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 0,69 (д, J=35,0 Гц, 6H). МСВР(В) m/z 409,1 (M+H).</p>
435 & 436: 4-(1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)-N,N-диметилбензолсульфонамід	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AS-H колонка (80 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елююючи 15 % IPA/0,2 % DEA/CO<sub>2</sub>) з одержанням 4-((R)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)-N, N-диметилбензолсульфонаміду та 4-((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксо-оксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)-N, N-диметилбензолсульфонаміду.</p> <p>1-ий пік 435: МСВР(В) m/z 433,1784 RT=2,45 хвилин. 2-ий пік 436: МСВР(В) m/z 433,1784 RT=2,32 хвилин.</p>
437 & 438: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(тіазол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (IC колонка (75 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елююючи 25 % IPA/0,2 % DEA/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(тіазол-4-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(тіазол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 437: МСВР(В) m/z 333,1259 RT=1,88 хвилин. 2-ий пік 438: МСВР(В) m/z 333,1259 RT=1,98 хвилин.</p>
439 & 440: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AI колонка (70 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елююючи 20 % IPA/0,2 % DEA/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((R)-1-(3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 438: МСВР(В) m/z 425,1921 (M+H) RT=2,49 хвилин. 2-ий пік 439: МСВР(В) m/z 425,1923 (M+H) RT=2,42 хвилин.</p>
441 & 442: (S)-3-(2-((1-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	<p>Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (AI колонка (70 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елююючи 25 % IPA/0,2 % DEA/CO<sub>2</sub>) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.</p> <p>1-ий пік 441: МСВР(В) m/z 413,1719 (M+H) RT=2,58 хвилин. 2-ий пік 442: МСВР(В) m/z 413,1719 (M+H) RT=2,52 хвилин.</p>

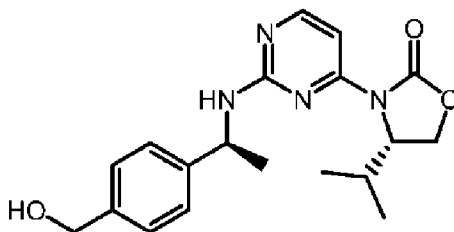
443: (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (ID-H колонка (80 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 30 % MeOH/CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 2-ий пік 443: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25-8,03 (м, 6H), 7,71-7,55 (м, 4H), 7,44 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,26 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,71 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,46-4,26 (м, 4H), 3,37 (с, 1H), 2,66 (гепт.д, J=7,0, 3,3 Гц, 2H), 1,69 (д, J=7,1 Гц, 6H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,04 (д, J=7,1 Гц, 6H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 6H). MСВР(B) m/z 428,1364 RT=2,77 хвил.
444 & 445: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-100 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 444: MСВР(B) m/z 436,2126 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,78 хвилин. 2-ий пік 445: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,75 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,41-7,27 (м, 3H), 7,12 (дд, J=9,4, 8,4 Гц, 1H), 5,95 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,34-4,19 (м, 2H), 2,37 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,93 (шир.с, 1H), 1,65-1,61 (м, 3H), 0,71 (шир.с, 6H). MСВР(B) m/z 436,2131 (M+H) <sup>+</sup> .
446 & 447: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою SFC хіральної колонкової хроматографії (колонка IA 20×250 мм колонка 30 % IPA, 70 % CO <sub>2</sub> ) з одержанням (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фтор-фенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 446: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,42 (с, 2H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,18-6,99 (м, 4H), 6,18 (шир.с 1H), 5,28 (шир.с, 1H), 4,75 (дт, J=8,2, 3,4 Гц, 1H), 4,39-4,25 (м, 2H), 2,34 (шир.с, 1H), 1,65-1,59 (м, 3H), 0,95-0,86 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,9 Гц, 3H). MСВР(B) m/z 439,1876 (M+H) <sup>+</sup> . 2-ий пік 447: MСВР(B) m/z 439,1883 (M+H) <sup>+</sup> , RT=3,37 хвил.
448 & 449: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (20-100 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 448: MСВР(B) m/z 438,1922 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,62 хвилин. 2-ий пік 449: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,34 (дд, J=2,7, 0,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,14-6,95 (м, 3H), 5,95 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,14 (шир.с, 1H), 4,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,36-4,22 (м, 2H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,61-1,57 (м, 3H), 0,95-0,75 (м, 6H). MСВР(B) m/z 438,1950 (M+H) <sup>+</sup> .

450 & 451: (R)-3-(5-фтор-2-(1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (10-100 % EtOAc/гептан) з одержанням (R)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-ону та (R)-3-(5-фтор-2-((R)-1-(5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-5,5-диметил-4-фенілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 450: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,27-8,17 (м, 1H), 8,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,31-6,86 (м, 11H), 5,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,29-1,11 (м, 3H), 0,98 (с, 3H). МСВР(B) m/z 518,2005 (M+H) <sup>+</sup> . 2-ий пік 451: МСВР(B) m/z 518,2003 (M+H) <sup>+</sup> , RT=3,08 хвилин.
452 & 453: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (25-100 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 452: МСВР(B) m/z 439,1877 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,66 хвилин. 2-ий пік 453: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,38 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,49 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=6,3 Гц, 4H), 5,71 (с, 1H), 5,20 (шир.с, 1H), 4,66 (дт, J=7,7, 2,9 Гц, 1H), 4,36-4,22 (м, 2H), 2,10 (шир.с, 1H), 1,61 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,94-0,78 (м, 6H). МСВР(B) m/z 439,1882 (M+H) <sup>+</sup> .
454 & 455: (S)-3-(2-(1-(2-(4-фторфенокси)піримідин-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали за допомогою хроматографії на силікагелі (25-100 % EtOAc/гептан) з одержанням (S)-3-(2-((R)-1-(2-(4-фторфенокси)піримідин-5-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((S)-1-(2-(4-фторфенокси)піримідин-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону. 1-ий пік 454: МСВР(B) m/z 439,1904 (M+H) <sup>+</sup> , RT=3,09 хвилин. 2-ий пік 455: МСВР(B) m/z 439,1897 (M+H) <sup>+</sup> , RT=3,17 хвилин.
456: (S)-3-(2-(1-(5-(2,4-дифторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 20-100 % етилацетат/гептан з одержанням (S)-3-(2-((R)-1-(5-(2,4-дифторфенокси)піримідин-2-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((S)-1-(5-(2,4-дифторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 2-ий пік 456: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,30 (с, 2H), 8,09 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,08 (тд, J=8,9, 5,4 Гц, 1H), 6,98-6,81 (м, 2H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,64 (дт, J=7,9, 3,1 Гц, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 2,11 (шир.с, 1H), 1,53-1,49 (м, 3H), 0,85-0,77 (м, 3H), 0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H). МСВР(B) m/z 457,1797 (M+H) <sup>+</sup> .



457: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-(3-(трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	Розділення здійснювали на колонці з силікагелем з нормальною фазою з 25-100 % градієнт (25 % метанол у етилацетаті) та гептаном з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1-(5-(3-(трифторметил)феніл)-піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(5-(3-(трифторметил)феніл)-піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону. 2-ий пік 457: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (с, 2H), 8,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,77-7,54 (м, 4H), 7,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,11 (шир.с, 1H), 5,25 (шир.с, 1H), 4,67 (дт, J=7,8, 3,2 Гц, 1H), 4,33-4,15 (м, 2H), 2,92 2,15 (шир.с, 1H), 1,55 (д, J=8,6 Гц, 3H), 0,85-0,76 (м, 3H), 0,70 (шир.с, 3H). MSBP(B) m/z 473,1897 (M+H) <sup>+</sup> .
458: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	Хіральне розділення здійснювали за допомогою SFC (IA, 5 мкМ, 20×250 мм) з використанням 35 % MeOH у CO <sub>2</sub> з одержанням (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону. 1-ий пік 458: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,68 (с, 2H), 8,24 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1H), 7,10-6,98 (м, 2H), 6,28 (шир.с, 1H), 5,34 (шир.с, 1H), 4,78 (дт, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,40-4,25 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,73 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95-0,75 (м, 6H). MSBP(B) m/z 437,2086 (M+H) <sup>+</sup> .

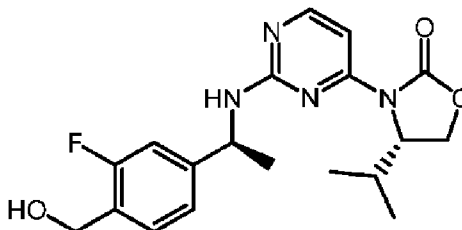
## Приклад 459



- 5 Розчин (S)-4-(1-аміноетил)феніл)метанол гідрохлориду (4,0301 г, 21,47 ммоль, отриманий від NetChem), (S)-3-(2-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (5,3648 г, 23,82 ммоль, 1,11 еквівалентів) та DIPEA (38,0 мл, 218 ммоль, 10,1 еквівалентів) у DMSO (40 мл) нагрівали при 110 °C впродовж 135 хвилин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (200 мл) та промивали водою (200 мл). Після розділення водну фазу промивали за допомогою EtOAc (2×150 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (EtOAc/гептан, від 30 до 100 %) давала (S)-3-(2-((S)-1-(4-(гідроксиметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (6,42 г) з 84 % виходом.

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 5,06 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,37-4,29 (м, 2H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,74 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H); MS m/z 355,1 (M-H).

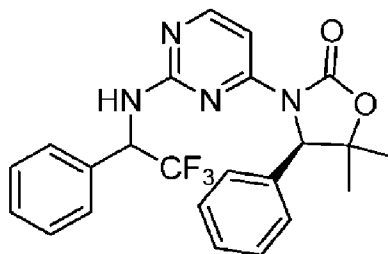
## Приклад 460



(S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(гідроксиметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 459.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J=11, Гц, 1H), 6,09 (шир.с, 1H), 5,00 (шир.с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,30 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 6H); МС m/z 375,0 (M+H).

Приклад 461

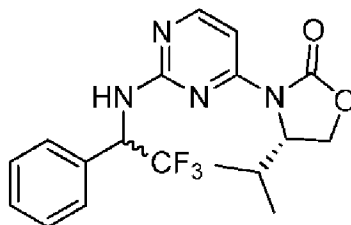


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (50 мг, 0,165 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-фенілетанаміну (160 мг, 0,913 ммоль) та pTsOH (78 мг, 0,412 ммоль) у 2-BuOH нагрівали при 110 °C впродовж 2,5 годин. РХМС показувала вихідний матеріал, а також продукт. Додавали ще 78 мг pTsOH з наступним додаванням 98 мг 2,2,2-трифтор-1-фенілетанаміну та нагрівали при 110 °C впродовж 1,5 годин. В основному продукт мав деяку кількість SM.

Після охолодження суміш затвердівала. Додавали ацетонітрил та обробляли ультразвуком. Тверді речовини відфільтровували (pTsOH сіль 2,2,2-трифтор-1-фенілетанаміну). Маточний розчин концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (0-40 % EtOAc/Hept з наступним очищенням за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (XBridge C18 5 мкм 10-85 % ACN/Вода впродовж 12 хвилин з модифікатором 0,01 % NH<sub>4</sub>OH) з одержанням (4R)-5,5-диметил-4-феніл-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (28 мг, 0,063 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 7,51 (шир.д, J=6,8 Гц, 1H), 7,40 (дтд, J=15,9, 9,2, 4,5 Гц, 5H), 7,33-7,22 (м, 3H), 7,10 (шир.с, 1H), 5,50 (с, 0,5H), 5,38 (с, 0,5H), 5,29 (шир.с, 1H), 1,70 (с, 1,5H), 1,64 (с, 1,5H), 1,04 (с, 1,5H), 1,03 (с, 1,5H). МСВР(В) (M+H) 443,1682. Вирахувано (M+H) 443,1695.

Приклад 462 & 463

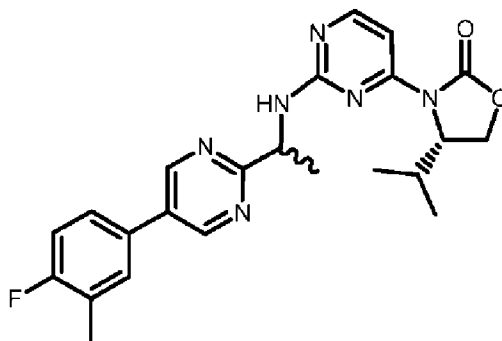


Розчин (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (163 мг, 0,674 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-фенілетанаміну (624 мг, 3,56 ммоль, 5,3 еквівалентів) та моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 еквівалентів) у n-BuOH (3 мл) нагрівали при 110 °C впродовж 2 годин та обробляли додатково кількістю моногідрату паратолуолсульфонової кислоти (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 еквівалентів), потім нагрівали при 110 °C впродовж 1½ годин. Після охолодження, тверду реакційну суміш обробляли за допомогою MeCN, обробляли ультразвуком та фільтрували. Відфільтровану речовину концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан, від 0 до 30 %) з одержанням (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-2,2,2-трифтор-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (65 мг) з 25 % виходом. МСВР(В) m/z 381,1545 (M+H)<sup>+</sup>. Анал. ОФ-ВЕРХ Rt=4,31/4,46 хвилин (1,0 мл/хвил. швидкість потоку з градієнтом від 5 % до 15 % ацетонітрилу з 0,05 % мурашиною кислотою впродовж 5,00 хвилин та потім 15 %-95 % ацетонітрилу з 0,05 % мурашиною кислотою від 5,00 хвилин до 9,50 хвилин, водна фаза, модифікована за допомогою 0,1 % мурашиної кислоти. Колонкова хроматографія на силікагелі розділяла два діастереомери (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он та (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-2,2,2-трифтор-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он.

1-ий пік: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (квт, J=5,0, 2,2 Гц, 3H), 5,93-5,86 (м, 1H), 4,80 (дт, J=7,5, 3,9 Гц, 1H), 4,48-4,33 (м, 2H), 2,65 (ддп, J=10,4, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (д, J=7,0 Гц, 3H).

2-ий пік:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,23 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,55 (дд,  $J=7,3, 2,1$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 3H), 5,92-5,86 (м, 1H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,44-4,38 (м, 2H), 2,26 (шир.с, 1H), 0,94 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,74 (шир.с, 3H).

Приклад 464



5

Розчин (S)-3-(2-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (1055 мг, 4,68 ммоль), 1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етанаміну (1300 мг, 5,62 ммоль, 1,2 еквівалентів) та діізопропілетиламіну (908 мг, 7,03 ммоль, 1,5 еквівалентів) у DMSO (20 мл) нагрівали при 110 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали у воду (60 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували безпосередньо на силікагелі. Хроматографія на силікагелі давала змішані діастереомери (S)-3-(2-(1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (560 мг). Хіральне розділення здійснювали за допомогою SFC (ID, 5 мкм, 20×250 мм) з використанням 35 % MeOH у  $\text{CO}_2$  з одержанням (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону та (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.

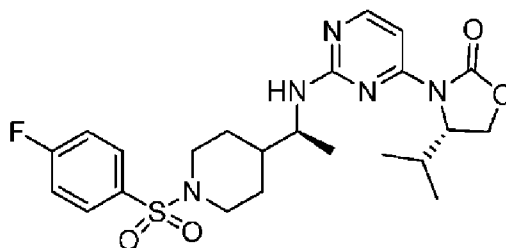
10

15

Приклад 464 перший елюований продукт (302 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (с, 2H), 8,23 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,21-7,11 (м, 1H), 6,26 (шир.с, 1H), 5,31 (шир.с, 1H), 4,75 (дт,  $J=7,9, 3,3$  Гц, 1H), 4,39-4,24 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,09 (шир.с, 1H), 1,66-1,62 (м, 3H), 0,90 (дд,  $J=9,8, 6,0$  Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H). МСВР(B)  $m/z$  437,2093 (M+H) $^+$ .

20

Приклад 465



25

Розчин (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(піперидин-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (225 мг, 0,675 ммоль), 4-фторбензол-1-сульфонілхлориду (146 мг, 0,750 ммоль) та DIPEA (1 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин.

Реакційну суміш розводили за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали водою. Водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні речовини промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону (4,5 мг, 0,009 ммоль).

30

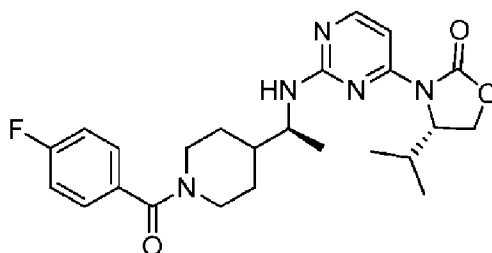
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,45 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,23-8,15 (м, 2H), 7,73-7,63 (м, 3H), 5,13 (дт,  $J=7,4, 3,7$  Гц, 1H), 4,78-4,69 (м, 2H), 4,26 (п,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,17 (дддд,  $J=11,8, 6,4, 4,7, 2,3$  Гц, 2H), 2,89 (ддкв,  $J=10,7, 7,1, 3,5$  Гц, 1H), 2,69 (тдд,  $J=11,6, 8,9, 2,6$  Гц, 2H), 2,27-2,11 (м, 2H), 1,82 (дддт,  $J=11,9, 9,0, 5,8, 2,9$  Гц, 1H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,52 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,30 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,21 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H). МСВР(B) (M+H) 492,2069. Вираховано (M+H) 492,2081.

35

Сполуки наступних прикладів отримували з використанням способів, аналогічних тим, які описані для одержання сполук Прикладу 465:

40

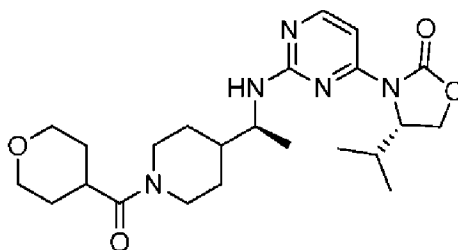
Приклад 466



Очищали за допомогою колонкової хроматографії (20-100 % EtOAc/Гепт.), з наступним очищенням за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою (C18 колонка, 10-85 % АСN/Вода 0,1 % NH<sub>4</sub>ОН модифікатор впродовж 12 хвилин) з одержанням (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-фторбензоїл)піперидин-4-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (12 мг, 0,026 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 4,82 (тд, J=5,9, 3,6 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,12 (шир.с, 1H), 2,82 (шир.с, 1H), 2,60 (пд, J=7,1, 6,5, 3,7 Гц, 1H), 1,92 (шир.с, 1H), 1,80 (дтд, J=15,3, 9,4, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 1,31 (шир.с, 2H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(В) (M+H) 456,2384. Вираховано (M+H) 456,2411.

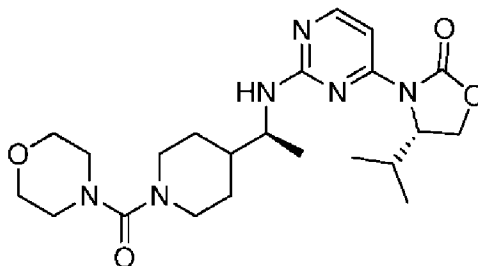
Приклад 467



Очищали за допомогою колонкової хроматографії (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-20 %) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-карбоніл)піперидин-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (15 мг, 0,034 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,81 (тд, J=5,6, 3,3 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,13 (шир.с, 1H), 3,96 (ддд, J=11,6, 4,3, 2,2 Гц, 3H), 3,51 (ткв, J=11,8, 2,8 Гц, 2H), 3,15-2,89 (м, 2H), 2,69-2,48 (м, 2H), 1,99-1,68 (м, 5H), 1,61 (ддт, J=10,7, 4,0, 2,3 Гц, 2H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,19-1,09 (м, 1H), 0,98 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) (M+H) 446,2748. Вираховано (M+H) 446,2767.

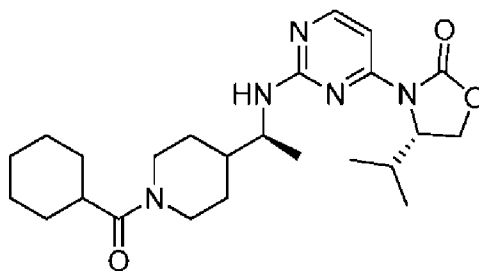
Приклад 468



Очищали за допомогою колонкової хроматографії (50-100 % EtOAc/Гептан, далі від 0 до 20 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(1-(морфолін-4-карбоніл)піперидин-4-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (21 мг, 0,047 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,81 (тд, J=5,8, 3,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,95 (р, J=6,8 Гц, 1H), 3,84-3,70 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 4H), 3,26-3,23 (м, 4H), 2,80 (тт, J=12,9, 3,1 Гц, 2H), 2,60 (ддкв, J=10,4, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,88-1,73 (м, 2H), 1,67 (ддт, J=18,5, 10,4, 3,5 Гц, 1H), 1,37-1,23 (м, 2H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). МСВР(В) (M+H) 447,2690. Вираховано (M+H) 447,2720.

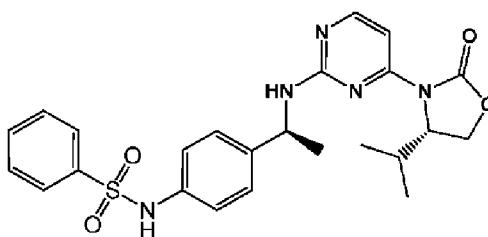
Приклад 469



Очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(циклогексанкарбоніл)піперидин-4-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,80 (дт, J=5,8, 2,9 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,40 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,18-4,03 (м, 1H), 3,95 (п, J=6,8 Гц, 1H), 3,05 (ддд, J=14,1, 10,1, 6,6 Гц, 1H), 2,58 (тд, J=25,1, 23,5, 13,0 Гц, 3H), 1,97-1,63 (м, 8H), 1,54-1,08 (м, 7H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). МСВР(B) (M+H) 444,2953. Вираховано (M+H) 444,2975.

Приклади 470



10

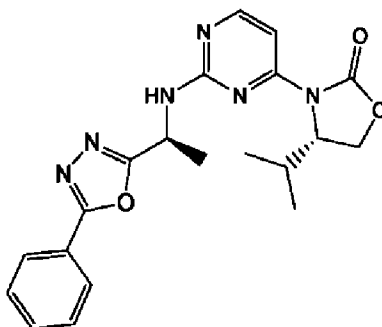
Розчин (S)-3-(2-(((S)-1-(4-амінофеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону (100 мг, 0,30 ммоль), бензолсульфонілхлориду (65 мг, 0,36 ммоль, 1,2 еквівалентів) та піридину (35 мг, 0,45 ммоль, 1,5 еквівалентів) у DCM (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою MeOH, розчинник видаляли з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EA:MeOH=1:0 до 9:1), розчинник видаляли з одержанням чистого продукту (46,8 мг, біла тверда речовина) з 31,5 % виходом, N-(4-(((S)-1-(((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)феніл)-бензолсульфонамід.

15

20

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,18-7,90 (м, 2H), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,99-4,79 (м, 1H), 4,62-4,39 (м, 1H), 4,28-3,99 (м, 2H), 1,91-1,65 (шир., 1H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,53 (шир., J=21,1 Гц, 6H). МСВР(B) m/z 482,1847 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,60 хвил.

Приклади 471

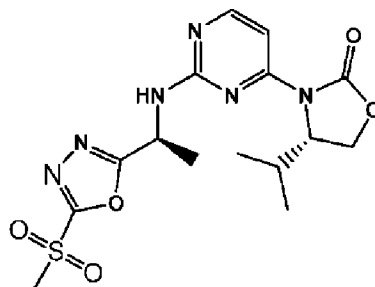


25

Розчин (триетоксиметил)бензолу (360 мг, 1,6 ммоль, 5,0 еквів. у 5 мл бензолу та 0,5 мл льодяного AcOH) додавали до (S)-2-(((S)-1-(4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)пропангідразиду (99 мг, 0,30 ммоль, 1,0 еквів.), реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 1,5 годин, розчинник видаляли з одержанням неочищеного продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (етилацетат у гептані, від 10 до 90 %) давала (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (21,2 мг, біла тверда речовина) з 15,9 % виходом. МСВР(B) m/z 395,1820 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,42 хвилин.

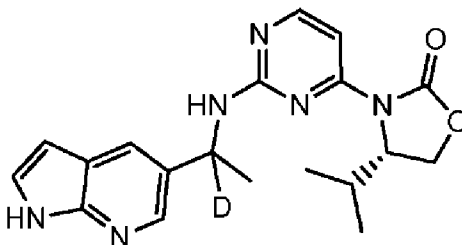
30

Приклади 472



До розчину (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-(метилтіо)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (102 мг, 0,28 ммоль у 1,5 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), додавали краплинним способом розчин  $\text{KMnO}_4$  (66,4 мг, 0,42 ммоль, 1,5 еквів. у 2,5 мл води). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 25 хвилин, суміш знебарвлювали бісульфітом натрію, отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM, промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , розчинник видаляли з одержанням чистого бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-(метилсульфоніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (83 мг, біла тверда речовина) з 71 % виходом. МСВР(В)  $m/z$  397,1281 (M+H)<sup>+</sup>. RT=1,80 хвилин.

Приклад 473 & 474



1-(1H-Піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-етанон (75 мг, 0,468 ммоль), амоній ацетат (722 мг, 9,36 ммоль, 20,0 екв.) та натрію ціанобордейтерид (131 мг, 1,999 ммоль, 4,25 екв.) об'єднували у пропан-2-олі (5 мл) та нагрівали при інфрачервоному опроміненні при 130 °C впродовж 4 хвилин. Реакційну суміш розводили за допомогою  $\text{EtOAc}$  (15 мл) та водою (15 мл) та обробляли 6М розчином  $\text{NaOH}$  (1 мл) до рівня pH ~10. Продукт, 1-дейтеро-1-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)етанамін, використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Розчин 3-(2-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (99 мг, 0,441 ммоль), 1-дейтеро-1-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)етанаміну (72 мг, 0,441 ммоль, 1,0 еквівалент) та DIEA (0,154 мл, 0,882 ммоль, 2,0 еквіваленти) у DMSO (1 мл) нагрівали при 130 °C впродовж 120 хвилин. Реакційну суміш розводили за допомогою  $\text{EtOAc}$  (20 мл) та промивали водою (10 мл) та концентрували у вакуумі. Розділення (4S)-3-(2-((1-дейтеро-1-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону за допомогою хіральної SFC хроматографії на Al колонці (75 г/хвил., 120 бар, 20×250 мм), елюючи 40-50 %  $\text{MeOH}/0,2\%$  DEA/ $\text{CO}_2$  (об./об.) з одержанням (4S)-3-(2-(((R)-1-дейтеро-1-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та (4S)-3-(2-(((S)-1-дейтеро-1-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону.

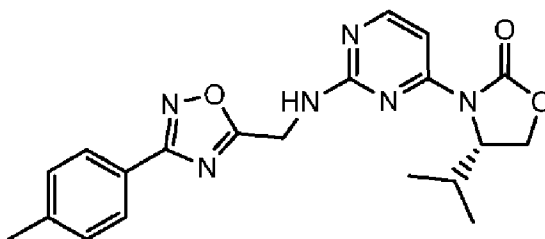
1-ий пік 473

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,10 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=3,5, 2,0 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=3,4, 1,7 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 1,66-1,58 (м, 3H), 4,59 (дт, J=7,7, 3,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 1,78 (д, J=28,5 Гц, 2H), 1,30-1,15 (м, 1H), 0,57 (с, 6H). РХМС  $m/z$  368,1 (M+H). RT: 2,36 хвилин.

2-ий пік 474

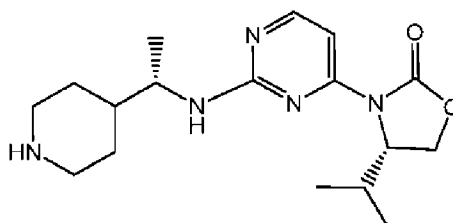
РХМС  $m/z$  368,1 (M+H) RT=2,66 хвилин.

Приклад 475



Розчин 3-(2-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (100 мг, 0,444 ммоль), (3-(пара-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанаміну (84 мг, 0,444 ммоль, 1,0 еквівалент) та TEA (0,186 мл, 1,332 ммоль, 3,0 еквіваленти) у бутан-1-олі (2 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 90 хвилин. Додавали пропан-1-ол (1 мл) та нагрівали при 150 °С впродовж 60 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Колонкова флеш-хроматографія (силікагель, 24 г), елюючі 0-30 % EtOAc/DCM, давала (S)-4-ізопропіл-3-[2-[(3-пара-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-аміно]-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-он (95 мг, біла піна) з 54,2 % виходом. МСВР(В) m/z 394,1753 2,38 хвилин.

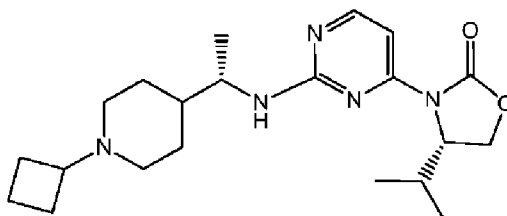
Приклад 476



До розчину бензилового ефіру 4-((S)-1-[4-((S)-4-ізопропіл-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-піримідин-2-іламіно]-етил)-піперидин-1-карбонової кислоти (22 мг) у метанолі (5 мл) додавали гідроксид паладію на вуглеці (7 мг, 0,05 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрували та потім концентрували у вакуумі. Неочищену речовину потім очищали з використанням колонкової хроматографії з оберненою фазою, С18 ODB колонка вода-ацетонітрил, 0,1 % TFA модифікатор з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-піперидин-4-іл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (11 мг) з 70 % виходом.

МСВР(В) m/z 333,2165 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 1,09 хвилин.

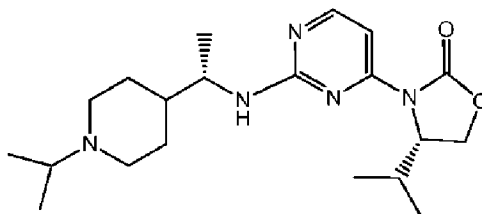
Приклад 477



До розчину (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-піперидин-4-іл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (28 мг, 0,084 ммоль) у THF (2 мл) додавали циклобутанон (14 мг, 0,20 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (28 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розчинник потім видаляли у вакуумі. Неочищену речовину потім очищали з використанням колонкової хроматографії з оберненою фазою, С18 ODB колонка, вода-ацетонітрил 0,1 % TFA модифікатор, з одержанням (S)-3-[2-[(S)-1-(1-циклобутил)-піперидин-4-іл]-етиламіно]-піримідин-4-іл]-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону (20 мг) з 62 % виходом.

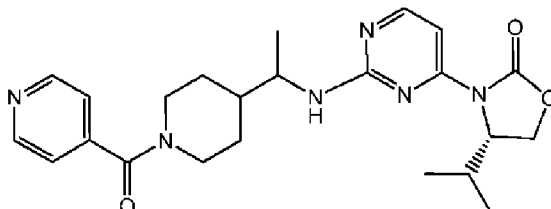
МСВР(В) m/z 388,2717 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,32 хвилин.

Приклад 478

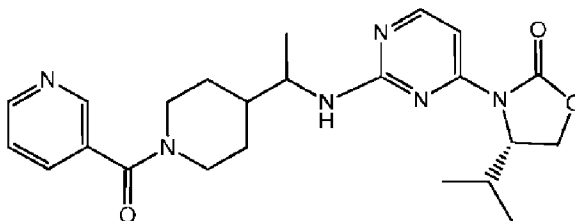


До розчину (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-піперидин-4-іл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (20 мг, 0,060 ммоль) у THF (2 мл) додавали циклобутанон (10 мг, 0,17 ммоль) та

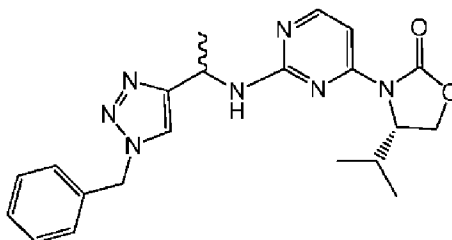
триацетоксиборгидрид натрію (20 мг, 0,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розчинник потім видаляли у вакуумі. Неочищену речовину потім очищали з використанням колонкової хроматографії з оберненою фазою, C18 ODB колонка, вода-ацетонітрил 0,1 % TFA модифікатор, з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-(1-ізопропіл-піперидин-4-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (20 мг) з 62 % виходом.  
 МСВР(В) m/z 376,2705 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 1,24 хвилини.  
 Приклад 479



До розчину (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-піперидин-4-іл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (20 мг, 0,48 ммоль) у дихлорметані (1 мл) та DMF (1 мл) додавали HATU (23 мг, 0,06 ммоль) та DIPEA (0,03 мл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розчинник потім видаляли у вакуумі. Неочищену речовину потім очищали з використанням колонкової хроматографії з оберненою фазою, C18 ODB колонка, вода-ацетонітрил 0,1 % TFA модифікатор, з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-[1-(піридин-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-етиламіно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-ону (2 мг) з 8 % виходом.  
 МСВР(В) m/z 438,2379 (M+H)<sup>+</sup>; RT.: 1,82 хвилини.  
 Приклад 480



До розчину (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-піперидин-4-іл-етиламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (16 мг, 0,48 ммоль) у дихлорметані (1 мл) та DMF (1 мл) додавали HATU (20 мг, 0,05 ммоль) та DIPEA (0,03 мл, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Розчинник потім видаляли у вакуумі. Неочищену речовину потім очищали з використанням колонкової хроматографії з оберненою фазою, C18 ODB колонка, вода-ацетонітрил 0,1 % TFA модифікатор, з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-[1-(піридин-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-етиламіно)-піримідин-3-іл)-оксазолідин-2-ону (2 мг) з 8 % виходом.  
 МСВР(В) m/z 438,2379 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 1,83 хвилини.  
 Приклад 481 & 482



До розчину (S)-4-ізопропіл-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-ініламіно)-піримідин-4-іл]-оксазолідин-2-ону (60 мг, 0,22 ммоль) та бензилазиду (30 мг, 0,23 ммоль) у воді (0,5 мл) та DMSO (3 мл) додавали пентагідрат сульфату міді (56 мг, 0,23 ммоль) та натрієву сіль L-аскорбінової кислоти (45 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (75 мл) та промивали водою (15 мл) та 1N розчином бікарбонату натрію (15 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину потім очищали колонковою хроматографією з оберненою фазою, з використанням C18 колонки вода-ацетонітрил TFA як модифікатору, яка також здійснювала розділення двох діастереомерних продуктів (S)-3-[2-((S)-1-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл]-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону та

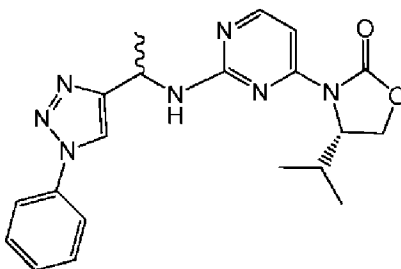


(S)-3-{2-[(R)-1-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону.

Перший пік 481: МСВР(В) m/z 407,2070 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,26 хвилин.

Другий пік 482: МСВР(В) m/z 407,2070 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,32 хвилин.

5 Приклад 483 & 484

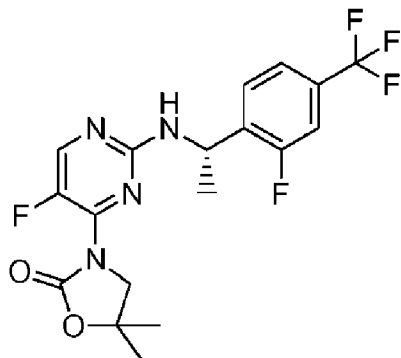


10 До розчину (S)-4-ізопропіл-3-{2-[(S)-1-метил-проп-2-ініламіно]-піримідин-4-іл}-оксазолідин-2-ону (82 мг, 0,30 ммоль) та азидобензолу (36 мг, 0,30 ммоль) у воді (0,5 мл) та DMSO (3 мл) додавали пентагідрат сульфату міді (75 мг, 0,23 ммоль) та натрієву сіль L-аскорбінової кислоти (60 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (75 мл) та промивали водою (15 мл) та 1N розчином бікарбонату натрію (15 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину потім очищали колонковою хроматографією з оберненою фазою, з використанням C18 колонки вода-ацетонітрил TFA як модифікатору, яка також здійснювала розділення двох діастереомерних продуктів (S)-4-ізопропіл-3-{2-[(S)-1-(1-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-оксазолідин-2-ону та (S)-4-ізопропіл-3-{2-[(R)-1-(1-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-оксазолідин-2-ону.

20 Перший пік 483: МСВР(В) m/z 393,1913 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,31 хвилин.

Другий пік 484: МСВР(В) m/z 393,1913 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,40 хвилин.

Приклад 485



25 При кімнатній температурі розчин 3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5,5-диметил-оксазолідин-2-ону (30 мг, 0,122 ммоль) у DMSO (300 мкл) обробляли за допомогою DIPEA (68 мкл, 0,366 ммоль) з наступним додаванням (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етанаміну (41,4 мг, 0,2 ммоль). Реакційну суміш закривали, нагрівали при 95 °C впродовж ~18 годин. Очищення за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою давала трифторацетатну сіль (S)-3-(5-фтор-2-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-5,5-диметил-оксазолідин-2-ону (6,0 мг, біла тверда речовина).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,44-1,58 (м, 12H) 3,50-3,74 (м, 1H) 3,88 (д, J=9,8 Гц 1H) 5,29 (д, J=7,04 Гц, 1H) 7,38-7,45 (м, 2H) 7,6 (т, J=8,22 Гц 1H) 8,16 (д, J=3,13 Гц, 1H); МСВР(А) m/z 417,1360 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,29 хвил.

Сполуки у Таблиці 11 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 485.

35

Таблица 11

486	487	
488	489	
490	491	492
493	494	495
496	497	498

499	500	501
502	503	504
505	506	507

Таблиця 12

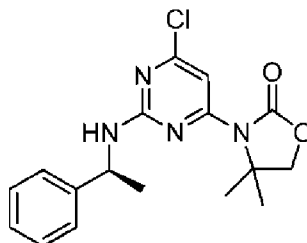
Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 11

Приклад: Назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
486: 3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-5-метилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 1,41-1,58 (м, 8H), 3,55 (шир.с, 1H), 3,74-3,80 (м, 1H), 4,17 (дд, J=9,59, 7,63 Гц, 1H), 5,26-5,33 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,52 Гц, 1H)	МСВР(A) m/z 403,1198 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,20 хвил.
487: (S)-6-(5-фтор-2-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-окса-6-азаспіро[2,4]гептан-5-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,90 (м, 2H), 1,18-1,27 (м, 2H), 1,53 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,21 (д, J=9,39 Гц, 1H), 5,30 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,17 (д, J=3,52 Гц, 1H)	МСВР(A) m/z 415,1204 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,31 хвил.
488: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,22 (д, J=3,13 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,96 Гц, 1H), 5,26-5,27 (м, 1H), 4,90 (кв. J=8,61 Гц, 3H), 4,13-4,22 (м, 2H), 1,47-1,59 (м, 9H)	МСВР(A) m/z 464,1125 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,28 хвил.
489: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,51 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,56 Гц, 1H), 4,99 (кв. J=6,52 Гц, 1H), 2,02 (т, J=18,78 Гц, 3H), 1,57 (д, J=7,43 Гц, 3H), 1,34-1,42 (м, 12H)	МСВР(A) m/z 458,1573 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,02 хвил.
490: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,50 (д, J=1,17 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,57 Гц, 1H), 4,99 (кв. J=6,65 Гц, 1H), 4,12-4,21 (м, 2H), 2,01 (т, J=18,78 Гц, 3H), 1,57 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H)	МСВР(A) m/z 430,1265 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,05 хвил.

491: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-5-фтор-піримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,27 (шир.с, 1H), 8,00 (д, J=8,61 Гц, 3H), 7,52 (д, J=8,61 Гц, 4H), 5,29 (д, J=7,04 Гц, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,28 (с, 3H)	МСВР(A) m/z 461,1512 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,37 хвил.
492: 3-(2-((S)-1-(3-(4-хлор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-5-фтор-піримідин-4-іл)-4,4,5-триметилоксазолідин-2-он (1:1 суміш діастереомерів)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,27 (д, J=1,57 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,61 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,61 Гц, 2H), 5,29 (м, 1H), 4,44(м, 1H), 1,73 (д, J=7,43 Гц, 3H), 1,44 (шир.с, 3H), 1,26-1,35 (м, 6H)	МСВР(A) m/z 477,1349 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,3 хвил.
493: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,28 (д, J=2,35 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,61 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,61 Гц, 2H), 5,29 (м, 1H), 4,11-4,24 (м, 2H), 1,73 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,30 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z 433,1201 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,21 хвил.
494: (4S)-4-ізопропіл-5-метил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (1:1 суміш діастереомерів)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,11 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,43 Гц, 1H), 7,29-7,40 (м, 4H), 7,22-7,28 (м, 1H), 5,23 (шир.с, 1H), 4,82-4,91 (м, 1H), 4,78 (шир.с, 1H), 2,01 (шир.с, 1H), 1,59 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,54 (д, J=6,65 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 6H)	МСВР(A) m/z 341,1985 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,78 хвил.
495: (4S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-5-метил-оксазолідин-2-он (1:1 суміш діастереомерів)	(CD <sub>3</sub> OD) 7,87 (д, J=3,13 Гц, 1H), 6,95-7,02 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,63 Гц, 2H), 6,75-6,85 (м, 1H), 4,52-4,61 (м, 2H), 4,00 (шир.с, 1H), 1,49 (шир.с, 1H), 1,11 (дд, J=9,59, 6,85 Гц, 6H), 0,38 (д, J=4,30 Гц, 6H)	МСВР(A) m/z 359,1891 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,19 хвил.
496: (S)-4,4,5,5-тетраметил-3-(2-(1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,08 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,28-7,40 (м, 5H), 7,18-7,25 (м, 1H), 5,05 (кв, J=7,04 Гц, 1H), 1,55-1,62 (м, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,32 (с, 3H)	МСВР(A) m/z 341,1984 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,73 хвил.
497: (S)-3-(5-фтор-2-(1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,18 (д, J=2,74 Гц, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 1H), 4,90 (кв, J=6,91 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (с, 3H)	МСВР(A) m/z 359,1891 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,16 хвил.
498: 4,4,5-триметил-3-(2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он (1:1 суміш діастереомерів)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,09 (д, J=6,65 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 8H), 7,20-7,28(м, 2H), 5,09 (т, J=7,04 Гц, 2H), 4,27-4,42 (м, 2H), 1,52-1,69 (м, 12H), 1,32 (дд, J=11,15, 6,46 Гц, 6H), 0,82-1,20 (м, 6H)	МСВР(A) m/z 327,1826 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,66 хвил.
499: 3-(5-фтор-2-((S)-1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4,5-триметил-оксазолідин-2-он (1:1 суміш діастереомерів)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,18 (д, J=2,74 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,11-7,21 (м, 1H), 4,87-4,97 (м, 1H), 4,31-4,46 (м, 1H), 1,50 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,41 (д, J=10,96 Гц, 3H), 1,29 (дд, J=6,46, 3,33 Гц, 3H), 0,84-1,16 (шир.с 3H)	МСВР(A) m/z 345,1735 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,09 хвил.
500: (S)-3-(5-фтор-2-(1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4-диметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,19 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,13-7,21 (м, 1H), 4,91 (кв, J=7,30 Гц, 1H), 4,12 (кв, J=8,22 Гц, 2H), 1,45-1,55 (м, 6H), 1,08 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z 331,1573 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,98 хвил.
501: (4S)-3-(2-((S)-1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-5-метилоксазолідин-2-он (1:1 суміш діастереомерів)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. 8,14 (д, J=6,65 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,57 (д, J=6,26 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,65 Гц, 1H), 4,92 (кв, J=8,87 Гц, 1H), 4,80-4,84 (м, 1H), 2,04 (шир.с, 2H), 1,55 (дд, J=15,85, 6,85 Гц, 6H), 0,79 (шир.с, 6H)	МСВР(A) m/z 474,1523 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,18 хвил.
502: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,07-8,16 (м, 1H), 7,89 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,26 Гц, 1H), 5,08 (кв, J=6,78 Гц, 1H), 1,55-1,65 (м, 8H), 1,37 (д, J=11,35 Гц, 6H), 1,20 (д, J=11,35 Гц, 3H)	МСВР(A) m/z 474,1534 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,16 хвил.

503: 3-(2-((S)-1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4,5-триметилксазолідин-2-он (1:2 суміш діастереомерів)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,47 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,35 Гц, 3H), 7,99 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,96 Гц, 3H), 7,39 (д, J=6,26 Гц, 2H), 7,32 (д, J=6,65 Гц, 2H), 5,04-5,13 (м, 1H), 4,87-4,98 (м, 2H), 4,45 (д, J=6,65 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=13,69, 6,65 Гц, 2H), 1,67(д, J=4,70 Гц, 9H), 1,59 (д, J=7,04 Гц, 12H), 1,39 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,33 (т, J=6,06 Гц, 6H), 0,99-1,27 (м, 9H)	МСВР(A) m/z 460,1375 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,08, 2,11 хвил.
504: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,09-8,17 (м, 1H), 7,88 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,38 (д, J=6,26 Гц, 1H), 4,91 (кв, J=8,61 Гц, 1H), 4,06-4,16(м, 2H), 1,71 (м, 5H), 1,58 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,28 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z 446,1219 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,01 хвил.
505: (S)-3-(2-(1-(2,5-дифтор-4-ізопропілфеніл)-етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,15 (д, J=3,13 Гц, 1H), 6,92-7,08 (м, 2H), 5,21 (кв, J=6,78 Гц, 1H), 4,44-4,58 (м, 2H), 4,10-4,22 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,07-3,23 (м, 1H), 1,48 (д, J=7,04 Гц, 5H), 1,21 (м, 6H)	МСВР(A) m/z 381,1544 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,26 хвил.
506: (S)-3-(2-(1-(4-бром-2,5-дифторфеніл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,15 (д, J=3,52 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,00, 5,48 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,19, 6,46 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=7,04 Гц, 1H), 4,44-4,58 (м, 2H), 4,09-4,23 (м, 1H), 3,94 (шир.с, 1H), 1,48 (д, J=7,04 Гц, 3H)	МСВР(A) m/z 417,018 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,07 хвил.
507: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,09 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,61 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,61 Гц, 3H), 5,35 (кв, J=7,30 Гц, 1H), 3,97-4,09 (м, 2H), 1,69 (д, J=7,43 Гц, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,14-1,45 (м, 3H)	МСВР(A) m/z 415,1287 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,14 хвил.

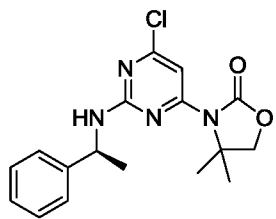
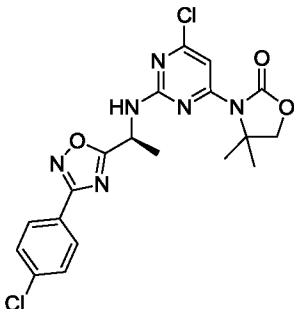
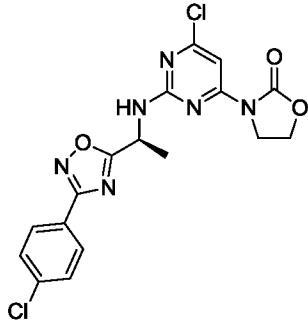
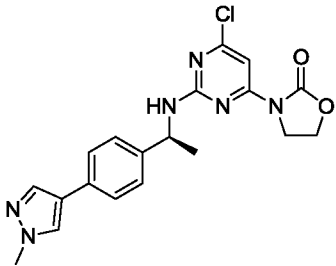
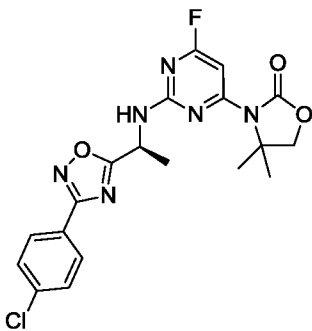
## Приклад 508



5 Розчин 3-(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-ону (70,0 мг, 0,267 ммоль), (S)-(-)-1-фенілетанаміну (0,034 мл, 0,267 ммоль, 1,0 еквівалент) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (0,070 мл, 0,401 ммоль, 1,5 еквіваленти) у DMSO (1,5 мл) нагрівали при 85 °С впродовж 2-4 годин. Очищення за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою давала трифторацетатну сіль (S)-3-(6-хлор-2-(1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-4,4-диметилксазолідин-2-ону (20,0 мг, біла тверда речовина) з 16 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (с, 1H), 7,33-7,31 (м, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 5,48 (шир.м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H); МСВР(A) m/z 347,1274 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,32 хвилин.

10 Сполуки у Таблиці 13 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 508.

Таблиця 13

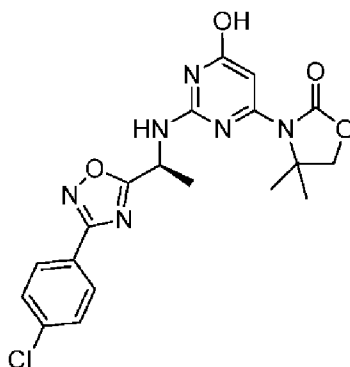
509	510	511
		
512	513	
		

Таблиця 14

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 13

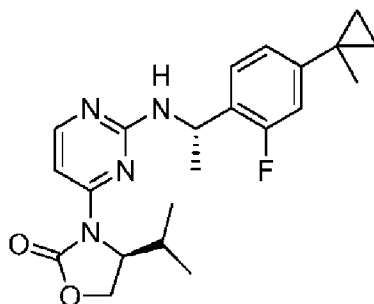
Приклад: Назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
509: (S)-3-(6-хлор-2-(1-фенілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4,4-диметилноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,36 (с, 1H), 7,33-7,31 (м, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 5,48 (шир.м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H)	МСВР(A) m/z 347,1274 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,32 хвил.
510: (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил-аміно)-піримідин-4-іл)-4,4-диметилноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,44-5,29 (шир.м, 1H), 4,09-4,02 (м, 2H), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,40 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z 449,0905 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,51 хвил.
511: (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)ноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,32 (шир.м, 1H), 4,49-4,43 (м, 2H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,95-3,60 (шир.м, 1H), 1,77 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МСВР(A) m/z 421,0585 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,32 хвил.
512: (S)-3-(6-хлор-2-(1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил-аміно)піримідин-4-іл)ноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,20 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 5,30 (шир.м, 1H), 4,49-4,42 (м, 2H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (шир.м, 1H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H)	РХМС m/z 417,2 (M+H) <sup>+</sup>
513: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил-аміно)-6-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметил-ноксазолідин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,99 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,38 (шир.м, 1H), 4,08-4,03 (м, 2H), 1,78 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,38 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z 433,1201 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,42 хвил.

Приклад 514



Розчин (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-6-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметил-оксазолідин-2-ону (29,0 мг, 0,053 ммоль) та 1 N водний розчин хлористоводневої кислоти (0,70 мл) у 1,4-діоксані (0,7 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Очищення за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою дало трифторацетатну сіль (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-6-гідроксипіримідин-4-іл)-4,4-диметил-оксазолідин-2-ону (16 мг, біла тверда речовина) з 55 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,71 (шир.с, 1H), 5,33 (шир.м, 1H), 4,02-3,99 (м, 2H), 1,83 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,31 (с, 3H); МСВР(A) m/z 431,1245 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,80 хвил.

Приклад 515



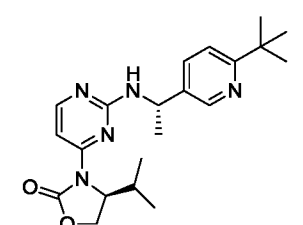
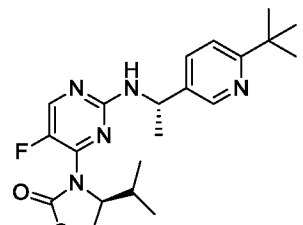
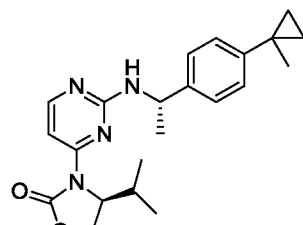
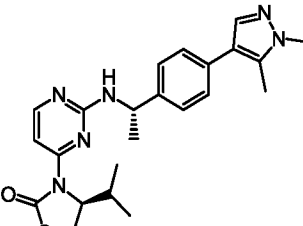
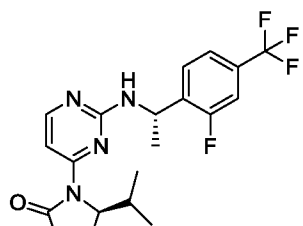
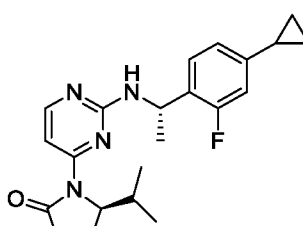
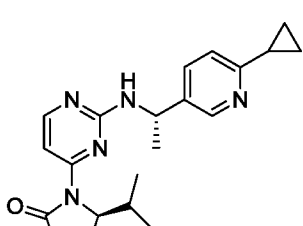
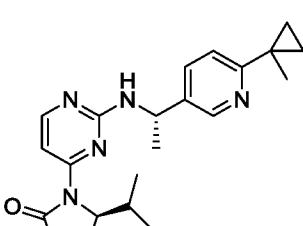
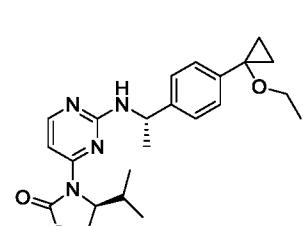
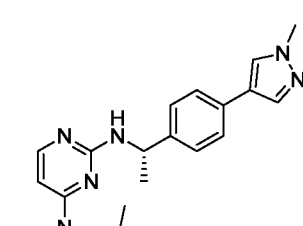
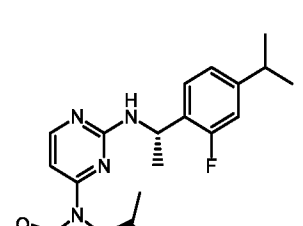
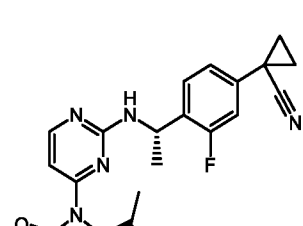
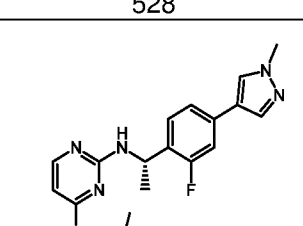
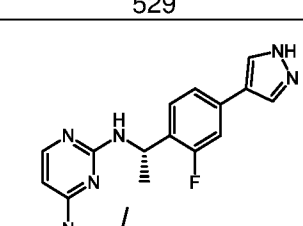
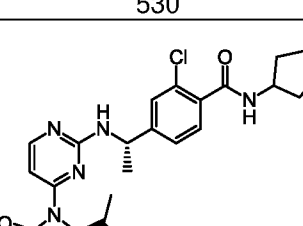
15 Стадія 1

У круглодонну колбу, що містить (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (87 мг, 0,29 ммоль), додавали діоксан (2 мл). До цього розчину додавали розчин хлористоводневої кислоти у діоксані (4,0 М, 0,15 мл, 0,59 ммоль) та розчин залишали перемішуватися 10 хвилин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли. Додавали Et<sub>2</sub>O (10 мл) та реакційну суміш обробляли ультразвуком. Леткі речовини знову видаляли. Повторно додавали Et<sub>2</sub>O (10 мл) та суспензію обробляли ультразвуком. Тверду речовину збирали та промивали за допомогою Et<sub>2</sub>O з одержанням солі HCl (S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)феніл)етанаміну (42 мг, 0,18 ммоль, 63 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХМС m/z 194,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,60 хвилин.

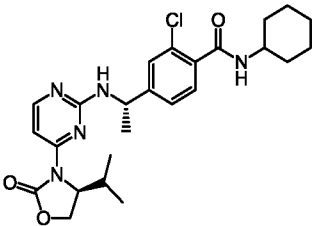
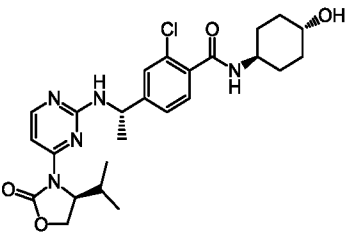
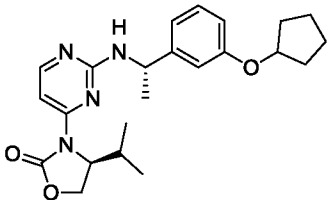
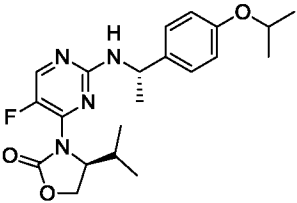
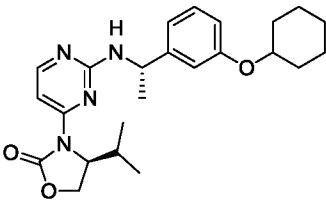
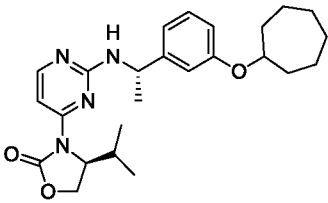
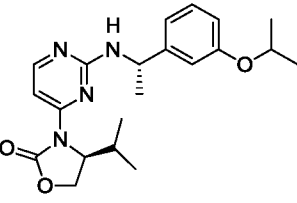
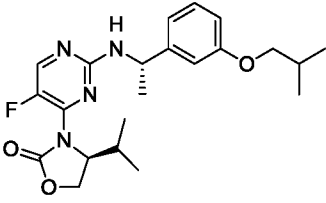
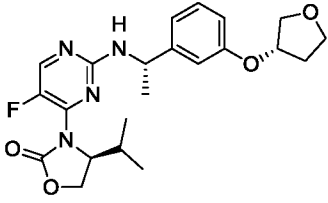
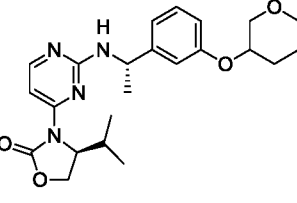
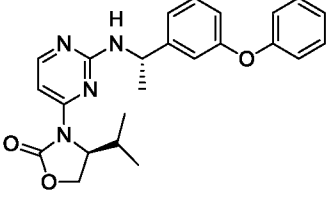
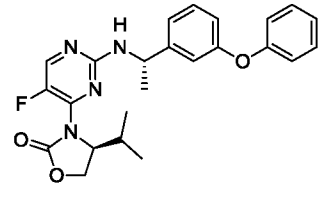
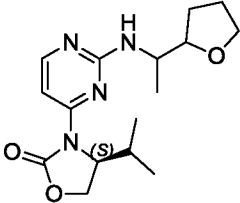
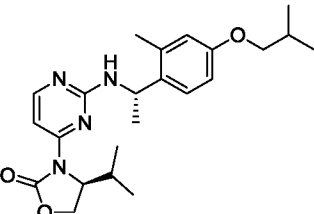
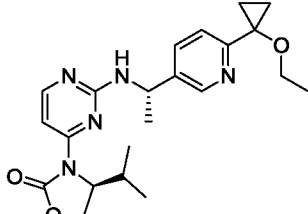
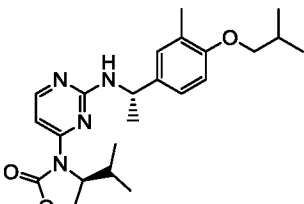
25 Стадія 2

У посудину з мікрохвильовим нагріванням з магнітною мішалкою додавали (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (30 мг, 0,12 ммоль) та DMSO (1 мл). У цю реакційну суміш додавали (S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)-феніл)етанамін (51 мг, 0,22 ммоль) та DIEA (0,09 мл, 0,50 ммоль). Посудину накривали кришкою та реакційну суміш нагрівали у попередньо нагрітій масляній бані при 110 °С впродовж 18 годин. Розчин очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Фракції, що містять продукт об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону (3,3 мг, 6,3 мкмоль, 5 % вихід) у вигляді солі TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,58 (шир.с, 3H) 0,77 (тд, J=5,23, 1,76 Гц, 5H) 0,80-0,86 (м, 2H) 1,38 (с, 3H) 1,57 (д, J=6,94 Гц, 3H) 4,34-4,41 (м, 2H) 4,67 (шир.с, 1H) 5,33 (д, J=7,97 Гц, 1H) 6,95-7,05 (м, 2H) 7,22 (т, J=7,97 Гц, 1H) 7,67 (д, J=6,85 Гц, 1H) 8,14 (д, J=6,65 Гц, 1H). РХМС m/z 399,4 (M+H)<sup>+</sup>. Rt 0,93 хвил., МСВР(A) m/z 399,2202 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,23 хвил.

40 Сполуки у Таблиці 15 отримували з використанням способів, аналогічних тим, що описані для одержання сполуки Прикладу 515.

516 	517 	518 
519 	520 	521 
522 	523 	524 
525 	526 	527 
528 	529 	530 



<p>531</p> 	<p>532</p> 	<p>533</p> 
<p>534</p> 	<p>535</p> 	<p>536</p> 
<p>537</p> 	<p>538</p> 	<p>539</p> 
<p>540</p> 	<p>541</p> 	<p>542</p> 
<p>543</p> 	<p>544</p> 	<p>545</p> 
<p>546</p> 		

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 15

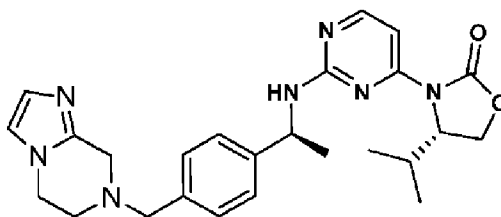
Приклад: Назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
516: (S)-3-(2-((S)-1-(6-трет-бутилпіридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,46 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,50 (д, J=6,99 Гц, 3H), 4,34 (д, J=7,92 Гц, 2H), 4,59 (шир.с, 1H), 5,14 (шир.с, 1H), 7,32 (д, J=5,92 Гц, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 8,24 (шир.с, 2H), 8,59 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 384,2410 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,34
517: (S)-3-(2-((S)-1-(6-трет-бутилпіридин-3-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,55 (шир.с, 6H), 1,25-1,38 (с, 9H), 1,47 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,26 (шир.с, 1H), 4,45-4,59 (м, 2H), 4,98 (шир.с, 1H), 7,66 (шир.с, 1H), 8,11 (шир.с, 2H), 8,41 (шир.с, 1H), 8,60 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 402,2314 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,45
518: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(1-метилциклопропіл)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		MCBP(A) m/z 381,2295 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,10
519: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,49 (шир.с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 1,48 (д, J=7,04 Гц, 6H), 2,33 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,75-4,82 (м, 1H), 5,03 (шир.с, 2H), 7,30-7,37 (м, 4H), 7,50 (с, 1H), 8,22 (шир.с, 1H), 8,36 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 421,2362 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,58
520: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,40 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H), 1,40 (шир.с, 1H), 1,47 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,24-4,37 (м, 2H), 4,49 (шир.с, 1H), 5,23 (шир.с, 1H), 7,30 (д, J=5,82 Гц, 1H), 7,48-7,59 (м, 2H), 7,65 (д, J=10,56 Гц, 1H), 8,21 (д, J=18,58 Гц, 2H)	MCBP(A) m/z 413,1602 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,16
521: (S)-3-(2-((S)-1-(4-циклопропіл-2-фторфеніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,61 (шир.с, 3H), 0,64-0,69 (м, 3H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,96-1,04 (м, 2H), 1,57 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,88-1,95 (м, 1H), 4,39 (д, J=5,97 Гц, 2H), 4,69 (шир.с, 1H), 5,33 (шир.с, 1H), 6,82 (дд, J=12,08, 1,71 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,97 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,31 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,90 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,04 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 385,2042 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,06
522: (S)-3-(2-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,65-0,83 (м, 6H), 1,14-1,20 (м, 2H), 1,37-1,43 (м, 2H), 1,64 (д, J=7,09 Гц, 3H), 2,26-2,37 (м, 1H), 4,36-4,39 (м, 2H), 4,68 (шир.с, 1H), 5,25 (кв, J=6,75 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,51 Гц, 1H), 7,63 (шир.с, 1H), 8,18 (д, J=5,92 Гц, 1H), 8,33 (д, J=7,24 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,10 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 368,2097 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,12
523: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(6-(1-метилциклопропіл)-піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,59-0,84 (м, 6H), 1,08-1,15 (м, 2H), 1,22-1,28 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,64 (д, J=7,09 Гц, 3H), 4,35-4,39 (м, 2H), 4,69 (шир.с, 1H), 5,21-5,32 (м, 1H), 7,62 (шир.с, 1H), 7,79 (д, J=8,46 Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,11 Гц, 1H), 8,33 (д, J=7,14 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,20 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 382,2247 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,30

524: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1-етоксициклопропіл)-2-фторфеніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,60 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,92-0,98 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,19-1,26 (м, 2H), 1,59 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,78 (шир.с, 1H), 3,43 (кв, J=7,09 Гц, 2H), 4,40 (д, J=5,72 Гц, 2H), 4,70 (д, J=3,91 Гц, 1H), 5,38 (шир.с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,07-7,12 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,95 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,90 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 429,2310 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,08
525: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(DMSO) 0,47 (шир.с, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 1,45 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,81 (шир.с, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,33 (д, J=13,45 Гц, 2H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,99 (шир.с, 1H), 7,24-7,33 (м, 3H), 7,46 (д, J=8,27 Гц, 2H), 7,79 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,18 (шир.с, 1H)	MCBP(B) m/z 407,2179 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,44 хвил.
526: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-ізопропілфеніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,59 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 1,23 (дд, J=6,90, 1,03 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,99 Гц, 3H), 2,91 (дт, J=13,78, 6,93 Гц, 1H), 4,39 (д, J=5,97 Гц, 2H), 4,69 (шир.с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 6,97-7,06 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 1H), 7,73 (д, J=6,99 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,90 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 387,2207 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,20
527: 1-(3-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксо-оксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)феніл)-циклопропанкарбо-нітрил	(CD <sub>3</sub> OD) 0,61 (шир.с, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 1,40-1,50 (м, 2H), 1,57 (д, J=6,94 Гц, 3H), 1,71-1,79 (м, 2H), 4,37 (д, J=6,50 Гц, 2H), 4,66 (шир.с, 1H), 5,34 (д, J=6,55 Гц, 1H), 7,07-7,18 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,19 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,65 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,60 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 410,1999 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,82
528: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,58 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 1,62 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,82 (шир.с, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,40 (д, J=6,26 Гц, 2H), 4,70 (шир.с, 1H), 5,39 (шир.с, 1H), 7,29-7,39 (м, 3H), 7,78 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,04 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 425,2112 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,64
529: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1H-піразол-4-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,59 (шир.с, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 1,63 (д, J=6,94 Гц, 3H), 1,84 (шир.с, 1H), 4,40 (д, J=6,26 Гц, 2H), 4,71 (шир.с, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,78 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 8,17 (дд, J=6,36, 1,86 Гц, 1H)	MCBP(A) m/z 411,1949 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,52
530: 2-хлор-N-циклопентил-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід	(DMSO) 0,55 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 1,42 (д, J=7,09 Гц, 3H), 1,50 (д, J=4,65 Гц, 4H), 1,64 (шир.с, 2H), 1,83 (д, J=6,46 Гц, 3H), 4,14 (дд, J=12,72, 6,60 Гц, 1H), 4,34 (шир.с, 2H), 4,64 (шир.с, 1H), 5,03 (шир.с, 1H), 7,25 (д, J=5,77 Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 8,19 (шир.с, 1H), 8,27 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 472,2117 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,82
531: 2-хлор-N-циклогексил-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід	(DMSO) 0,55 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 4H), 1,18-1,34 (м, 4H), 1,42 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,56 (д, J=12,08 Гц, 1H), 1,69 (д, J=12,86 Гц, 3H), 1,81 (шир.с, 3H), 4,34 (шир.с, 2H), 4,63 (шир.с, 1H), 5,03 (шир.с, 1H), 7,26 (д, J=5,82 Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 8,18 (шир.с, 2H)	MCBP(A) m/z 486,2275 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,94

532: 2-хлор-N-((1R, 4S)-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід	(DMSO) 0,54 (шир.с, 3H), 0,77 (шир.с, 3H), 1,18-1,30 (м, 5H), 1,36 (с, 1H), 1,42 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,81 (д, J=9,19 Гц, 5H), 3,36 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 2H), 4,63 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 7,25 (д, J=5,77 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 8,17 (шир.с, 2H)	MCBP(A) m/z 502,2226 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,40
533: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(циклопентилокси)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,40-0,73 (м, 6H), 1,40 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,47-1,70 (м, 6H), 1,83 (дд, J=16,80, 6,72 Гц, 3H), 4,31 (д, J=8,75 Гц, 2H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,71 (шир.с, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 6,69 (дд, J=7,95, 2,03 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,31 Гц, 2H), 7,09-7,19 (м, 1H), 7,27 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,16 (шир.с, 2H)	MCBP(A) m/z 411,2402 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,15 хвил.
534: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(циклогексилокси)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,47 (шир.с, 3H), 0,65 (шир.с, 3H), 1,14-1,36 (м, 5H), 1,40 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,44-1,54 (м, 1H), 1,65 (д, J=9,34 Гц, 2H), 1,72-1,91 (м, 3H), 4,11-4,39 (м, 3H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 6,71 (дд, J=7,85, 1,88 Гц, 1H), 6,80 (шир.с, 2H), 7,14 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,26 (д, J=6,02 Гц, 1H), 8,16 (шир.с, 2H)	MCBP(A) m/z 425,2565 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,26 хвил.
535: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(циклогептилокси)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,50 (шир.с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 1,43 (д, J=7,04 Гц, 5H), 1,53 (д, J=2,98 Гц, 4H), 1,58-1,71 (м, 4H), 1,73-1,97 (м, 3H), 4,34 (д, J=8,46 Гц, 2H), 4,38-4,46 (м, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,98 (шир.с, 1H), 6,70 (дд, J=8,14, 2,03 Гц, 1H), 6,76-6,89 (м, 2H), 7,18 (т, J=7,87 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,02 Гц, 1H), 8,20 (шир.с, 2H)	MCBP(A) m/z 439,2712 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,41 хвил.
536: (S)-3-(2-((S)-1-(3-ізопропоксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,49 (шир.с, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 1,09-1,28 (м, 7H), 1,32-1,50 (м, 3H), 4,23-4,39 (м, 2H), 4,52 (дт, J=12,04, 6,08 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,96 (шир.с, 1H), 6,71 (дд, J=8,00, 1,98 Гц, 1H), 6,82 (шир.с, 2H), 7,15 (т, J=8,09 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,02 Гц, 1H), 8,18 (шир.с, 1H), 8,28 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 385,2248 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,92 хвил.
537: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-ізобутоксифеніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,49 (шир.с, 6H), 0,92 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,37 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,93 (дквін, J=13,25, 6,60, 6,60, 6,60, 6,60 Гц, 1H), 3,59-3,70 (м, 2H), 3,94-4,31 (м, 3H), 4,45 (шир.с, 1H), 6,69 (дд, J=8,17, 1,76 Гц, 1H), 6,80-6,89 (м, 2H), 7,13 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,92 (шир.с, 1H), 8,34 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 417,231 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,53 хвил.
538: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 1,41 (д, J=7,04 Гц, 6H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 3,68-4,04 (м, 8H), 4,25 (шир.с, 1H), 4,49 (шир.с, 2H), 4,80 (шир.с, 1H), 4,95 (дд, J=6,06, 4,65 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=8,02, 2,10 Гц, 1H), 6,83-6,94 (м, 2H), 7,19 (т, J=7,87 Гц, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 8,38 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 431,2098 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,01 хвил.
539: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1S)-1-(3-(тетрагідро-2H-піран-3-ілокси)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(DMSO) 0,47 (шир.с, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 1,39 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,44-2,00 (м, 5H), 3,32-3,50 (м, 2H), 3,54-3,88 (м, 3H), 4,23-4,37 (м, 2H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,90 (шир.с, 1H), 6,74 (д, J=8,36 Гц, 1H), 6,85 (д, J=13,55 Гц, 2H), 7,15 (т, J=7,87 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,97 Гц, 1H), 8,06 (шир.с, 1H), 8,16 (шир.с, 1H)	MCBP(A) m/z 427,2353 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,75 хвил.

540: (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(3-феноксифеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(DMSO) 0,50 (шир.с, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 1,42 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,75 (шир.с, 1H), 4,27-4,37 (м, 2H), 4,55-4,62 (м, 1H), 4,97-5,07 (м, 1H), 6,78 (дд, J=8,02, 1,81 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,53 Гц, 2H), 6,96 (шир.с, 1H), 7,04-7,14 (м, 2H), 7,25-7,37 (м, 4H), 8,17 (д, J=4,99 Гц, 1H), 8,36 (шир.с, 1H)	МСВР(A) m/z 419,2092 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,12 хвил.
541: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-феноксифеніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,44-0,65 (м, 6H), 1,37 (д, J=6,99 Гц, 3H), 4,08-4,40 (м, 2H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,82 (шир.с, 1H), 6,75 (дд, J=8,07, 1,37 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,48 Гц, 2H), 6,95 (шир.с, 1H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,28 (дт, J=19,78, 7,86 Гц, 3H), 7,94 (шир.с, 1H), 8,33 (шир.с, 1H)	МСВР(A) m/z 437,1992 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,45 хвил.
542: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(4-ізопропоксибеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(DMSO) 0,56 (шир.с, 6H), 1,18 (д, J=2,35 Гц, 3H), 1,20 (д, J=2,30 Гц, 3H), 1,36 (д, J=7,04 Гц, 3H) 4,21 (шир.с, 1H), 4,36-4,58 (м, 3H), 4,75 (шир.с, 1H), 6,77 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,56 Гц, 2H), 7,87 (шир.с, 1H), 8,33 (д, J=2,74 Гц, 1H)	МСВР(A) m/z 403,2156 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,30 хвил.
543: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-((1-(тетрагідрофуран-2-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,00-8,17 (м, 1H), 7,71 (д, J=7,04 Гц, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,41-4,55 (м, 2H), 3,98-4,14 (м, 1H), 3,84-3,97 (м, 1H), 3,67-3,82 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 1H), 1,86-2,13 (м, 3H), 1,56-1,82 (м, 1H), 1,24-1,34 (м, 3H), 1,00-1,06 (м, 3H), 0,91 (т, J=6,06 Гц, 3H)	МСВР(A) m/z 321,1935 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,32 хвил.
544: (S)-3-(2-((S)-1-(4-ізобутоксиз-метилфеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(400 МГц, DMSO) δ м.д. 0,54 (шир.с, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,96 (д, J=6,70 Гц, 6H), 1,41 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,99 (дт, J=13,24, 6,61 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 3,68 (д, J=6,41 Гц, 2H), 4,31-4,41 (м, 2H), 4,62 (дд, J=6,99, 3,72 Гц, 1H), 4,94 (квін, J=6,94 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,00-7,13 (м, 2H), 7,34 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,94 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H)	МСВР(A) m/z 413,2561 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,34 хвил.
545: (S)-3-(2-((S)-1-(6-(1-етоксициклопропіл)-піридин-3-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 0,65 (шир.с, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 1,23 (т, J=7,04 Гц, 3H), 1,28-1,45 (м, 4H), 1,64 (д, J=7,09 Гц, 3H), 3,55 (кв, J=7,04 Гц, 2H), 4,36-4,43 (м, 2H), 4,70 (шир.с, 1H), 5,20-5,28 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,41 Гц, 2H), 8,04 (шир.с, 1H), 8,16 (д, J=6,41 Гц, 1H)	МСВР(A) m/z 412,2349 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,55 хвил.
546: (S)-3-(2-((S)-1-(4-ізобутоксиз-метилфеніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 0,54 (шир.с, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,96 (д, J=6,70 Гц, 6H), 1,41 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,99 (дт, J=13,24, 6,61 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 3,68 (д, J=6,41 Гц, 2H), 4,31-4,41 (м, 2H), 4,62 (дд, J=6,99, 3,72 Гц, 1H), 4,94 (квін, J=6,94 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,00-7,13 (м, 2H), 7,34 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,94 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H)	МСВР m/z 413,2561 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,34 хвил.

Приклад 547

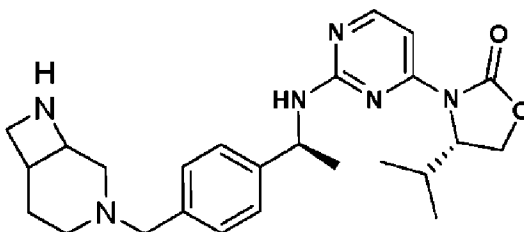


Розчин (S)-3-(2-((S)-1-(4-(хлорметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (75 мг, 0,2 ммоль) та 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину (25 мг, 0,2 ммоль) у DMSO (2 мл) нагрівали при 80 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (20 мл) та промивали водою (20 мл). Після розділення водну фазу промивали за допомогою EtOAc (2×15 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, від 0 до 10 %) давала (S)-3-(2-((S)-1-(4-(5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-7(8H)-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (58 мг, біла тверда речовина) з 62,8 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,33 (с, 4H), 6,99 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,07 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 4,02 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,90 (тд, J=5,4, 2,6 Гц, 2H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H); МСВР m/z 462,2606 (M+H)<sup>+</sup>.

Наступні сполуки отримували з використанням способів, аналогічних описаним для одержання сполуки Прикладу 205.

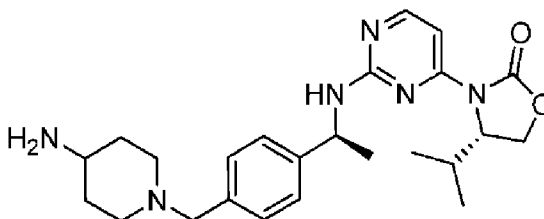
Приклад 548



(4S)-3-(2-((1S)-1-(4-(3,8-діазабіцикло[4,2,0]октан-3-ілметил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12-8,08 (м, 1H), 7,37-7,22 (м, 5H), 5,10-5,01 (м, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,37-4,23 (м, 2H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,11-2,95 (м, 1H), 2,95-2,73 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 2H), 2,49 (ддд, J=16,2, 12,8, 5,3 Гц, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,99-1,68 (м, 3H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,72 (шир.с, 1H), 0,56 (шир.с, 1H); МСВР m/z 451,2810 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 549

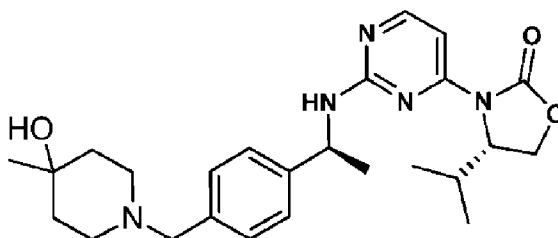


(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) d 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 5,05 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,86 (шир.д, J=11,8 Гц, 2H), 2,71 (тт, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 2,05 (тт, J=12,0, 2,5 Гц, 2H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,54-1,37 (м, 5H), 0,72 (шир.с, 4H), 0,55 (шир.с, 3H); МСВР m/z 439,2805 (M+H)<sup>+</sup>.

Наступні сполуки отримували з використанням способів, аналогічних описаним для одержання сполуки Прикладу 210.

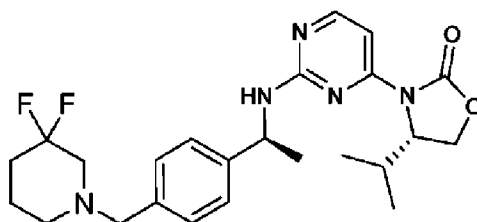
Приклад 550



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,12 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7,27 (т,  $J=6,6$  Гц, 4H), 5,06 (кв,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,51 (д,  $J=3,2$  Гц, 2H), 2,52 (шир.с, 2H), 2,44 (шир.с, 2H), 1,81 (шир.с, 1H), 1,59 (шир.с, 4H), 1,50 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H); МСВР  $m/z$  454,2816 (M+H)<sup>+</sup>.

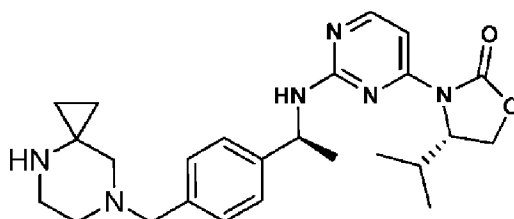
Приклад 552



10 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,12 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,28 (кв,  $J=8,2$  Гц, 4H), 5,06 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,39-4,25 (м, 2H), 3,55 (д,  $J=2,2$  Гц, 2H), 2,56 (т,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,51-2,40 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 3H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,50 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H); МСВР  $m/z$  460,2537 (M+H)<sup>+</sup>.

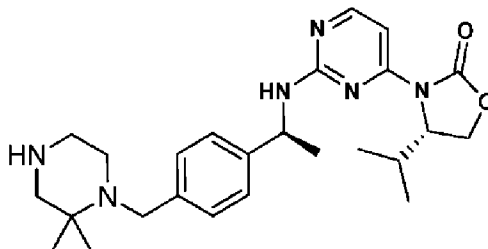
Приклад 553



20 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-діазаспіро[2,5]октан-7-ілметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,12 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 4H), 5,06 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,89 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 2,47 (шир.с, 2H), 2,28 (шир.с, 2H), 1,86 (шир.с, 1H), 1,49 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,64-0,49 (м, 5H), 0,45 (т,  $J=3,2$  Гц, 2H); МСВР  $m/z$  451,2809 (M+H)<sup>+</sup>.

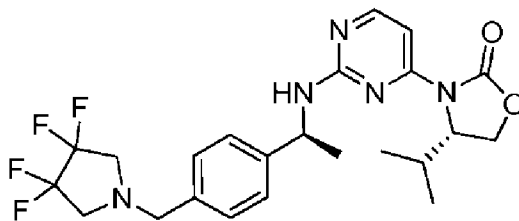
Приклад 554



25 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-ілметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,11 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,24 (кв,  $J=8,3$  Гц, 4H), 5,03 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 2,85-2,65 (м, 6H), 1,87 (шир.с, 1H), 1,48 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,85-0,63 (м, 5H), 0,63-0,46 (м, 5H); МСВР  $m/z$  451,2810 (M+H)<sup>+</sup>.

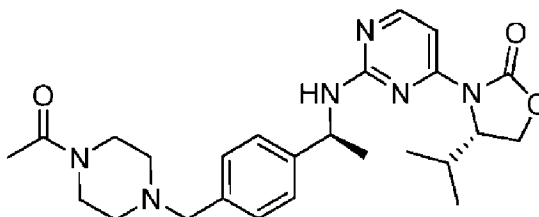
Приклад 555



(S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-((3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он.

МСВР  $m/z$  482,2161 (M+H)<sup>+</sup>; RT=2,78 хвилин.

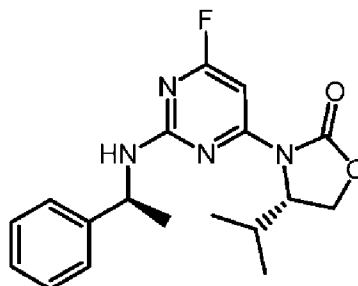
5 Приклад 556



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ацетилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он.

МСВР  $m/z$  467,2752 (M+H)<sup>+</sup>; RT=1,92 хвилин.

10 Приклад 557



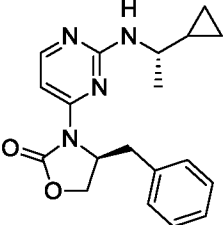
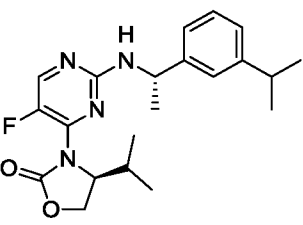
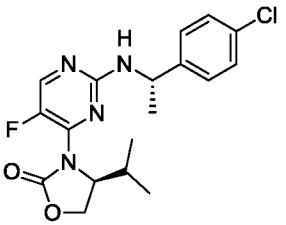
(S)-4,6-дифтор-N-(1-фенілетил)піримідин-2-амін (48,8 мг, 0,21 ммоль) додавали до NaH (95 %, 6,1 мг, 0,25 ммоль, 1,2 еквіваленти) у DMF (2 мл) при 0 °С. Через 5 хвилин додавали (S)-4-ізопропіл-2-оксазолідинон (27,9 мг, 0,22 ммоль, 1,0 еквівалентів). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин при 0 °С та потім нагрівали до кімнатної температури. Через 4 години реакційну суміш гасили водою та виливали у розведений насичений сольовий розчин (1:1 насичений сольовий розчин:вода) та EtOAc. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали розведеним насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували до рожевого масла. Очищення за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з наступною ліофілізацією фракцій, що містять продукт, дало (S)-3-(6-фтор-2-(((S)-1-фенілетил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он у вигляді білої твердої речовини (22,5 мг сіль TFA) з 31 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27-7,39 (м, 4H), 7,17-7,26 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,05 (кв, J=7,04 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,19-4,41 (м, 2H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,51 (д, J=7,04 Гц, 3H), 0,44-0,78 (м, 6H); РХМС  $m/z$  345,1 (M+H)<sup>+</sup>. R<sub>t</sub> 1,00 хвил.; UPLC R<sub>t</sub> 5,038 хвил.

Сполуку у Таблиці 17 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 557.





Таблиця 19

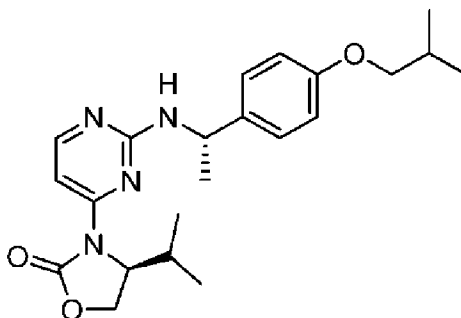
560	561	562
		

Таблиця 20

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 19

Приклад: Назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
560: (S)-4-бензил-3-(2-(((S)-1-циклопропілетил)-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,22-7,38 (м, 5H), 5,11 (тт, J=3,03, 8,12 Гц, 1H), 4,23-4,53 (м, 2H), 3,08 (дд, J=8,41, 13,50 Гц, 1H), 1,42 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,04-1,23 (м, 1H), 0,47-0,73 (м, 2H), 0,17-0,47 (м, 2H)	МСВР(A) m/z 339,1822 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,64 хвил.
561: (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(3-ізопропілфеніл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(A) m/z 387,2203 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,52 хвил.
562: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-хлорфеніл)етил)-аміно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он		МСВР(A) m/z 379,1341 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,30 хвил.

## Приклад 563



5

Суміш (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (43,2 мг, 0,18 ммоль), (1S)-1-[4-(2-метилпропокси)феніл]етан-1-аміну (84,0 мг, 0,37 ммоль, 2,0 еквіваленти) та iPr<sub>2</sub>Net (0,30 мл, 1,72 ммоль, 4,7 еквіваленти) у NMP (1 мл) нагрівали при 105 °С впродовж 24 годин. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням

10

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини (5,3 мг, сіль TFA) з 4 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,68 (д, J=6,65 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,61 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,61 Гц, 2H), 4,41 (д, J=5,87 Гц, 2H), 3,74 (д, J=6,26 Гц, 2H), 1,96-2,15 (м, 1H), 1,58 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,03 (д, J=6,65 Гц, 6H); МСВР(A) m/z 399,2399 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,60 хвил.; UPLC 4,223 хвил.

15

Сполуки у Таблиці 21 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 563.

Таблиця 21

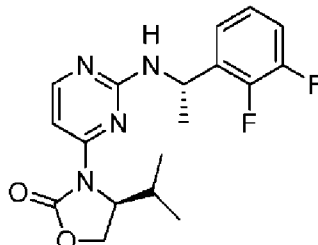
564	565

Таблиця 22

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перераховані у Таблиці 21

Приклад: Назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
564: (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)-аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он		МСВР(A) m/z 417,2314 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,53 хвил.
565: (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-он		МСВР(A) m/z 443,2012 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,92 хвил.

## Приклад 566

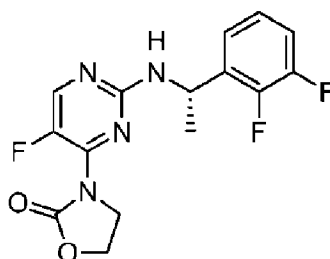


5

У посудину з мікрохвильовим нагріванням з магнітною мішалкою додавали (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (24,96 мг, 0,103 ммоль) у DMSO (1653 мкл). У цю реакційну суміш додавали (S)-1-(2,3-дифторфеніл)етанамін (40 мг, 0,207 ммоль) та DIEA (144 мкл, 0,826 ммоль). Посудину накривали кришкою та нагрівали при 110 °C впродовж вихідних. Розчин фільтрували, потім очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Фракції, що містять продукт, об'єднували, заморожували та ліофілізували з одержанням ((S)-3-(2-((S)-1-(2,3-дифторфеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (10,2 мг, 0,021 ммоль, 10,26 % вихід) у вигляді солі TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,59 (шир.с, 3H) 0,75 (шир.с, 3H) 1,59 (д, J=6,99 Гц, 3H) 1,69 (шир.с, 1H) 4,37 (д, J=5,67 Гц, 2H) 4,66 (шир.с, 1H) 5,40 (д, J=7,38 Гц, 1H) 7,06-7,23 (м, 3H) 7,70 (д, J=6,90 Гц, 1H) 8,14 (д, J=6,46 Гц, 1H); РХМС m/z 363,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,77 хвил.; МСВР(A) m/z 363,1642 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,89 хвил.

15

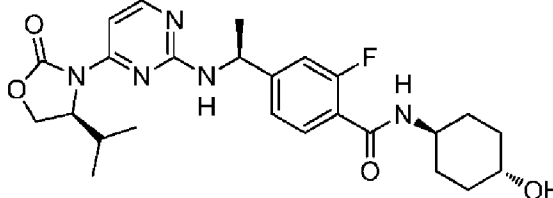
## Приклад 567



(S)-3-(2-(1-(2,3-дифторфеніл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)оксазолідин-2-он отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 566. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 1,50 (д, J=7,04 Гц, 3H) 3,91 (шир.с, 1H) 4,09-4,20 (м, 1H) 4,42-4,56 (м, 2H) 5,26 (кв, J=6,68 Гц, 1H) 6,99-7,12 (м, 2H) 7,16 (т, J=7,48 Гц, 1H) 8,13 (д, J=3,37 Гц, 1H). МСВР(A) m/z 339,1075 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,86 хвил.

Приклад 568

2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід



10 Стадія 1: Одержання (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-фторбензойної кислоти

До (S)-4-(1-аміноетил)-2-фторбензойної кислоти (900 мг, 4,10 ммоль) додавали DCM (11 мл), основу Хюніга (2,147 мл, 12,29 ммоль) та ВОС-ангідрид (1,998 мл, 8,61 ммоль). Потім додавали NMP (11,00 мл) для розчинності. Реакційну суміш обробляли ультразвуком впродовж 10 хвилин та перемішували при кімнатній температурі впродовж 22 годин, з наступною РХМС. Більшу частину DCM відганяли концентруванням. Потім у неочищену реакційну суміш додавали 120 мл води та підлужували 10 мл 5 М розчину NaOH. Основний водний розчин екстрагували розчином 2×50 мл (15 % етилацетат у гептані). Потім у основний водний розчин (з продуктом) додавали 150 мл етилацетату та при перемішуванні підкисляли 2 М водним розчином HCl до рівня рН близько 3. Далі етилацетат екстрагували, зберігали та підкислену воду знову екстрагували 100 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували та промивали 0,5 М водним розчином HCl 1×40 мл, водою 3×40 мл та концентрували до сталої маси з одержанням 1104 мг (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-фторбензойної кислоти, використовуваної у чистому вигляді. РХМС m/z ВОС зразок 269,0 (M+H-15 фрагмент) та слабкий 228,0 (M+H-56 фрагмент) порівняно з очікуваним 284,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,72 хвилин.

25 Стадія 2: Одержання трет-бутил (S)-1-(3-фтор-4-(транс-4-гідроксициклогексилкарбамоіл)феніл)етилкарбамату

До (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-2-фторбензойної кислоти (40,8 мг, 0,144 ммоль) додавали NMP (0,5 мл), транс-4-аміноциклогексанол (41,5 мг, 0,360 ммоль), основу Хюніга (0,101 мл, 0,576 ммоль) та НАТУ (110 мг, 0,288 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 годин, з наступною РХМС. У реакційну суміш додавали 0,5 мл NMP, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 33 мг трет-бутил (S)-1-(3-фтор-4-(транс-4-гідроксициклогексилкарбамоіл)феніл)-етил-карбамату у вигляді солі TFA. РХМС m/z 381,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,70 хвилин.

35 Стадія 3: Одержання 4-((S)-1-аміноетил)-2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)бензаміду

До трет-бутил (S)-1-(3-фтор-4-(транс-4-гідроксициклогексилкарбамоіл)-феніл)етилкарбамату (33 мг, 0,087 ммоль) додавали, 4 М розчин HCl у діоксані (2 мл, 8,00 ммоль) та MeOH (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, з наступною РХМС. Розчинник видаляли концентруванням з залишком з одержанням 4-((S)-1-аміноетил)-2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)бензаміду з кількісним виходом (0,087 ммоль) у вигляді солі HCl. РХМС m/z 281,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,33 хвилин.

Стадія 4: Одержання 2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензаміду

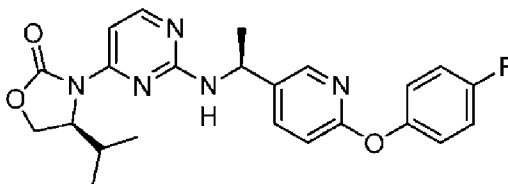
До 4-((S)-1-аміноетил)-2-фтор-N-((1R,4S)-4-гідроксициклогексил)бензаміду (0,024 г, 0,087 ммоль) додавали (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (0,034 г, 0,139 ммоль), DMSO (0,6 мл) та основу Хюніга (0,053 мл, 0,305 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100-105 °C впродовж 16 годин або до проведення РХМС. Реакційну суміш охолоджували, додавали 0,5 мл DMSO, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 10,1 мг 2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензаміду у вигляді солі TFA. РХМС m/z 486,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,57 хвилин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,13-7,28 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,82 (шир.с,

1H), 3,53 (д, J=3,9 Гц, 1H), 1,97 (дд, J=5,1, 3,1 Гц, 4H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,38 (т, J=8,6 Гц, 4H), 0,50-0,88 (м, 6H); МСВР(А) m/z 486,2523 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 569

5 (S)-3-(2-((S)-1-(6-(4-фторфенокси)пиридин-3-іл)етиламіно)пиримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он

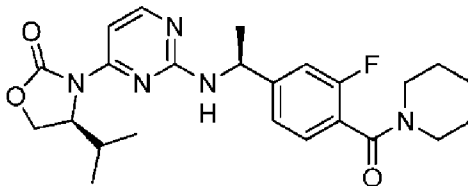


До (S)-3-(2-хлорпиримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (28 мг, 0,116 ммоль) додавали (S)-1-(6-(4-фторфенокси)пиридин-3-іл)етанамін (46,7 мг, 0,174 ммоль), DMSO (0,6 мл) та основу Хюніга (0,071 мл, 0,406 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105-110 °С впродовж 24 годин або до проведення РХМС. Реакційній суміші давали простигнути, додавали 0,5 мл DMSO, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 7,1 мг (S)-3-(2-((S)-1-(6-(4-фторфенокси)пиридин-3-іл)етиламіно)пиримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону у вигляді солі TFA. РХМС m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,82 хвилин.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,04 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,94-7,10 (м, 4H), 6,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,05 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,51-0,78 (м, 6H); МСВР(А) m/z 438,1946 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 570

20 (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)етиламіно)пиримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он

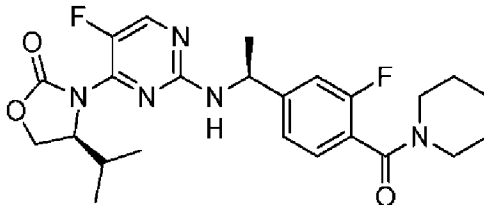


До (S)-4-(1-аміноетил)-2-фторфеніл(піперидин-1-іл)метанону (0,019 г, 0,076 ммоль) додавали (S)-3-(2-хлорпиримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (0,028 г, 0,114 ммоль), NMP (0,5 мл) та основу Хюніга (0,033 мл, 0,190 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105-110 °С впродовж 16 годин або до проведення РХМС. Реакційній суміші давали простигнути, додавали 0,5 мл NMP, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 4,0 мг (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)етиламіно)пиримідин-4-іл)-4-ізопропіл-оксазолідин-2-ону у вигляді солі TFA. РХМС m/z 456,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,74 хвилин.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,20 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,63-4,74 (м, 1H), 4,33-4,42 (м, 2H), 3,61-3,79 (м, 2H), 1,61-1,76 (м, 5H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,51 (шир.с, 2H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); МСВР(А) m/z 456,2416 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 571

35 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)етиламіно)-пиримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он



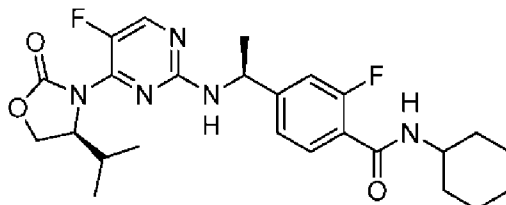
До (S)-4-(1-аміноетил)-2-фторфеніл(піперидин-1-іл)метанону (0,019 г, 0,076 ммоль) додавали (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (0,030 г, 0,114 ммоль), NMP (0,5 мл) та основу Хюніга (0,033 мл, 0,190 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105-110 °С впродовж 8 годин або до проведення РХМС. Реакційній суміші давали простигнути, додавали 0,5 мл NMP, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 4,5 мг (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(піперидин-

1-карбоніл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону у вигляді солі TFA. РХМС  $m/z$  474,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,91 хвилин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,17 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,97 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,47 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,20-4,32 (м, 1H), 3,68 (шир.с, 2H), 1,57-1,75 (м, 5H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 5H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); МСВР(A)  $m/z$  474,2330 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 572

N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід



10

До (S)-4-(1-аміноетил)-N-циклогексил-2-фторбензаміду (16 мг, 0,061 ммоль) додавали (S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (31,4 мг, 0,121 ммоль), NMP (0,5 мл) та основу Хюніга (0,032 мл, 0,182 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 125 °C впродовж 4 годин або до проведення РХМС. Реакційній суміші давали простигнути, додавали 0,5 мл NMP, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 2,5 мг N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензаміду у вигляді солі TFA. РХМС  $m/z$  488,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,99 хвилин.

15

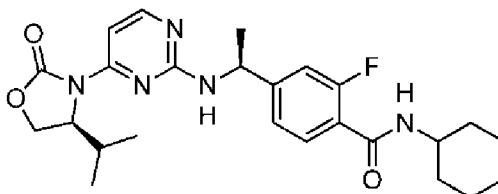
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,21 (шир.с, 1H), 7,62 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,39-4,54 (м, 2H), 4,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,83 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,86-1,97 (м, 2H), 1,76 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,64 (д, J=12,9 Гц, 1H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,12-1,42 (м, 6H), 0,61 (шир.с, 6H); МСВР(A)  $m/z$  488,2484 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Приклад 573

N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід

25



До (S)-4-(1-аміноетил)-N-циклогексил-2-фторбензаміду (16 мг, 0,061 ммоль) додавали (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он (29,3 мг, 0,121 ммоль), NMP (0,5 мл) та основу Хюніга (0,032 мл, 0,182 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 125 °C впродовж 4 годин або до проведення РХМС. Реакційній суміші давали простигнути, додавали 0,5 мл NMP, фільтрували, очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії та ліофілізували з одержанням 5,6 мг N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензаміду у вигляді солі TFA. РХМС  $m/z$  470,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 хвилин.

30

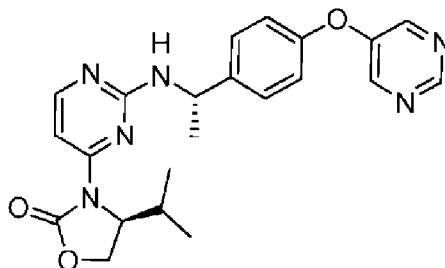
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,12 (шир.с, 1H), 7,57-7,73 (м, 2H), 7,13-7,27 (м, 2H), 5,15 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,76-3,94 (м, 1H), 1,87-1,99 (м, 2H), 1,77 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,65 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,12-1,50 (м, 6H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); МСВР(A)  $m/z$  470,2572 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Приклад 574

(S)-4-Ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он

40



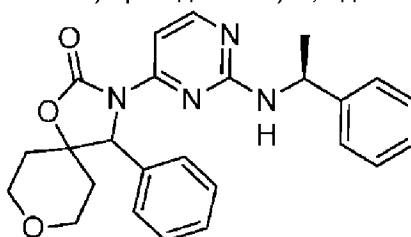
До розчину (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (43 мг, 0,169 ммоль) у NMP (0,7 мл) додавали (S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етанамін (41 мг, 0,169 ммоль) та DIEA (88 мкл, 0,507 ммоль). Коричневу реакційну суміш перемішували при 110 °С впродовж 2 днів. Реакційну суміш розводили етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Відділений органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з оберненою фазою [C-18] з одержанням (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(піримідин-5-ілокси)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (7 мг) у вигляді його солі трифтороцтової кислоти.

МС  $m/z$  421,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,68 хвилин.

МСВР(A)  $m/z$  421,1996 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,54 хвилин.

Приклад 575

4-Феніл-3-(2-(((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он

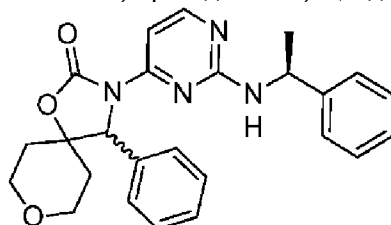


Суміш неочищеного 3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-феніл-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (330 мг, 0,954 ммоль), (S)-1-фенілетанаміну (810 мг, 6,68 ммоль), основи Хюніга (1,17 мл, 6,68 ммоль) у DMA (3,5 мл) нагрівали у закритій пробірці при 80 °С впродовж ~16 годин. Суміші давали простигнути до кімнатної температури, розводили за допомогою DMSO та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Вибрані фракції об'єднували та ліофілізували, з одержанням 4-феніл-3-(2-(((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону у вигляді його солі трифтороцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. РХМС  $m/z$  431,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 хвилин.

Тверду речовину розчиняли у суміші етилацетат/насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub>. Відділений органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2x), насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-феніл-3-(2-(((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону (120 мг).

Приклади 576 & 577

(S)-4-феніл-3-(2-(((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он та (R)-4-феніл-3-(2-(((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-он



120 мг 4-феніл-3-(2-(((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-1,8-діокса-3-азаспіро[4,5]декан-2-ону розчиняли у EtOH (10 мл).

Аналітичне розділення

Колонка: CHIRALPAK AD-H (5 мкм) 100×4,6 мм (Daicel Chemical Industries, LTD.).

Розчинник: н-гептан:етиловий спирт = 70:30

Швидкість потоку: 1,0 мл/хвил.; детекція: УФ = 220 нм.

Фракція 1: Час утримання: 5,84 хвилин.

Фракція 2: Час утримання: 10,18 хвилин.

Препаративне розділення

Колонка: CHIRALPAK AD-ррег (10 мкм) 2×25 см.

5 Розчинник: н-гептан:етиловий спирт = 70:30

Швидкість потоку: 20 мл/хвил.; 37,26 кг/см<sup>2</sup> (530 psi); об'єм, що вводиться: 4 мл; детекція: УФ=210 нм.

Фракції концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ацетонітрилі та фільтрували через шприцевий фільтр, розводили водою та ліофілізували.

10 Приклад 576: пік 1: білий порошок. Вихід: 52,0 мг; de=99 % (УФ, 220 нм).

РХМС m/z 431,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,81 хвилин.

Приклад 577: пік 2: білий порошок. Вихід: 47,8 мг; de=99 % (УФ, 220 нм).

РХМС m/z 431,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,81 хвилин.

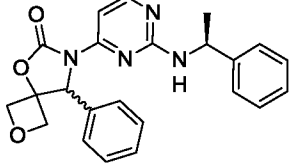
Приклади 578 та 579

15 (R)-8-феніл-7-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-2,5-діокса-7-азаспіро[3,4]октан-6-он та

(S)-8-феніл-7-(2-((S)-1-фенілетиламіно)піримідин-4-іл)-2,5-діокса-7-азаспіро[3,4]октан-6-он з використанням способів, аналогічних тим, які описані для одержання сполук Прикладу 576 & 577.

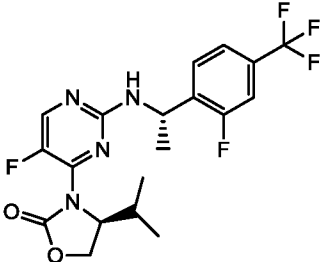
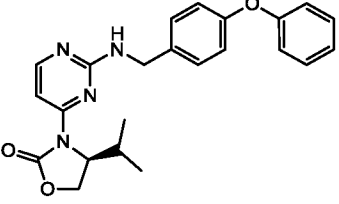
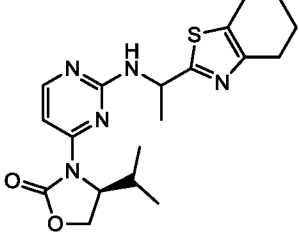
20

Таблиця 23

Приклад №	Структура	Хіральна колонка для розділення/умови	Хіральна колонка для контролю якості/умови	Час утримання
578 (Пік 1)		AD колонка; 56 мг/6 мл EtOH; гептан:EtOH	AD-H колонка; гептан:EtOH 75:25; 1 мл/хвил.	5,4 хвилин
579 (Пік 2)		75:25; 20 мл/хвил., 28,12 кг/см <sup>2</sup> (400 psi)	AD-H колонка; гептан:EtOH 75:25; 1 мл/хвил.	8,9 хвилин

Сполуки у Таблиці 24 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 569

Таблиця 24

580	581	582
		

25

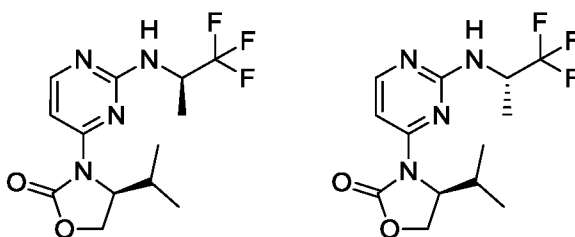


Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 24

Приклад: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
580: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)-феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілокса-золідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,46-0,69 (м, 6H), 0,81-0,91 (м, 1H), 1,53 (д, J=3,00 Гц, 3H), 4,21-4,29 (м, 1H), 4,43-4,53 (м, 2H), 5,25 (м, J=7,00, 7,00, 7,00 Гц, 1H), 7,43 (м, J=7,40 Гц, 2H), 7,52-7,59 (м, 1H), 8,21-8,27 (м, 1H)	МСВР(A) m/z 431,1516 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,40 хвил.
581: (S)-4-ізопропіл-3-(2-(4-феноксипропіламіно)-піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,63-1,00 (м, 7H), 4,37-4,49 (м, 2H), 4,58-4,65 (м, 1H), 4,66-4,78 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 4H), 7,10-7,16 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 4H), 7,75 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,16 (д, J=6,65 Гц, 1H)	МСВР(A)m/z 405,1935 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,02 хвил.
582: (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(4,5,6,7-тетрагідро-бензо[d]тіазол-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он		МСВР(A)m/z 388,1814 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-1,82/1,88 хвил.

## Приклади 583 &amp; 584

- 5 (S)-4-ізопропіл-3-(2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іламіно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он  
 (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іламіно)піримідин-4-іл)-оксазолідин-2-он



- 10 До розчину (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (40 мг, 0,166 ммоль) у 2-бутанолі додавали 1,1,1-трифторпропан-2-амін (74,9 мг, 0,662 ммоль) та моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (74,9 мг, 0,662 ммоль). Суміш нагрівали у атмосфері аргону у закритій посудині впродовж ~7 днів при 115 °С. Незалежно, до розчину (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-ону (100 мг, 0,414 ммоль) у 2-бутанолі додавали 1,1,1-трифторпропан-2-амін (187 мг, 1,655 ммоль) та моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти (157 мг, 0,828 ммоль). Суміш нагрівали у атмосфері аргону у закритій посудині при 115 °С впродовж ~4 днів. Дві реакційні суміші об'єднували та концентрували при зниженому тиску.
- 15 Залишок розводили за допомогою DMSO та води (~10 % об. DMSO), фільтрували через шприцевий фільтр та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Вибрані фракції збирали та ліофілізували з одержанням двох ізомерів у вигляді білих твердих речовин у вигляді їх солей трифтороцтової кислоти.

1-ий пік 583: Вихід: 29,1 мг.

- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,90 (д, J=7,04 Гц, 3H) 0,98-1,02 (м, 3H) 1,45 (д, J=7,04 Гц, 3H) 2,59 (дтд, J=13,89, 6,95, 6,95, 3,52 Гц, 1H) 4,43-4,47 (м, 2H) 4,76-4,83 (м, 2H) 7,70 (д, J=5,87 Гц, 1H) 8,20 (д, J=6,26 Гц, 1H).

РХМС m/z 319,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,73 хвил., МСВР(A) m/z 319,1391 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,89 хвил.

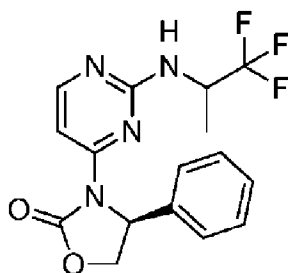
2-ий пік 584: Вихід: 38,5 мг.

- 25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,87 (д, J=7,04 Гц, 3H) 0,98 (д, J=7,04 Гц, 3H) 1,45 (д, J=7,04 Гц, 3H) 2,48-2,60 (м, 1H) 4,40-4,49 (м, 2H) 4,88-4,95 (м, 2H) 7,69 (д, J=5,87 Гц, 1H) 8,20 (д, J=6,65 Гц, 1H).

РХМС m/z 319,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,73 хвил., МСВР(A) m/z 319,1385 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,88 хвил.

Приклад 585

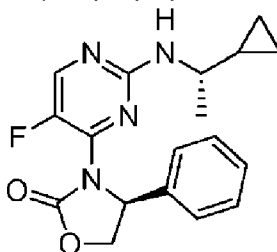
- 30 (4S)-4-феніл-3-(2-(1,1,1-трифторпропан-2-іламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он



Суміш (S)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону (40 мг, 0,145 ммоль), 1,1,1-трифторпропан-2-аміну (82 мг, 0,725 ммоль), основи Хюніга (0,038 мл, 0,218 ммоль) у DMSO (0,4 мл) нагрівали у атмосфері аргону при 115 °С впродовж ~3 днів. Потім суміші давали простигнути до кімнатної температури. Суміш розводили за допомогою DMSO та води (~10 % об. DMSO), фільтрували через шприцевий фільтр та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Вибрані фракції збирали та ліофілізували з одержанням (4S)-4-феніл-3-(2-(1,1,1-трифторпропан-2-іламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-ону (співвідношення двох ізомерів: 7/3) у вигляді білої твердої речовини у вигляді його солі трифтороцтової кислоти. РХМС  $m/z$  353,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,78 хвилин. МСВР(A)  $m/z$  353,1231 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,92/1,96 хвилин.

Приклад 586

(S)-3-(2-((S)-1-циклопропілетиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4-феніл-оксазолідин-2-он



Суміш (S)-3-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону (40 мг, 0,136 ммоль), (S)-1-циклопропілетанаміну (34,8 мг, 0,409 ммоль), основи Хюніга (0,119 мл, 0,681 ммоль) у DMSO (0,4 мл) нагрівали у атмосфері аргону при 105-115 °С впродовж ~18 годин (альтернатива: 120-135 °С впродовж ~90 хвилин.). Потім суміші давали простигнути до кімнатної температури. Суміш розводили за допомогою DMSO та води (~10 % об. DMSO), фільтрували через шприцевий фільтр та очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. Вибрані фракції збирали та ліофілізували з одержанням (S)-3-(2-((S)-1-циклопропілетиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-ону (26 мг) у вигляді білої твердої речовини у вигляді його солі трифтороцтової кислоти.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. -0,14-0,05 (м, 1H) 0,01-0,08 (м, 1H) 0,23-0,31 (м, 1H) 0,36-0,44 (м, 1H) 0,78-0,86 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,65 Гц, 3H) 3,05-3,14 (м, 1H) 4,25-4,32 (м, 1H) 4,89-4,90 (м, 1H) 5,77 (т, J=8,61 Гц, 1H) 7,32-7,39 (м, 5H) 8,15 (д, J=3,52 Гц, 1H).

РХМС  $m/z$  343,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,88 хвил., МСВР(A)  $m/z$  343,1577 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,09 хвил.

Сполуки у Таблиці 26 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 586.

Таблиця 26

587	588	589

30

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 26

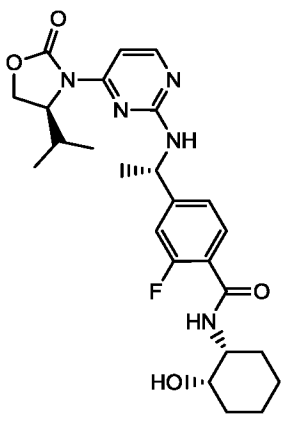
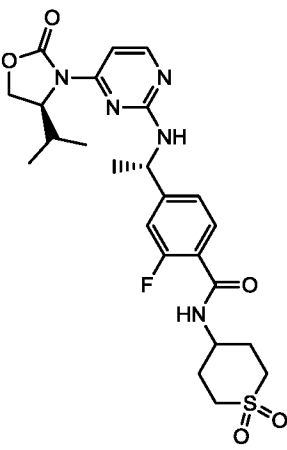
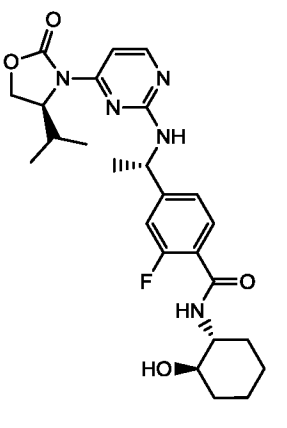
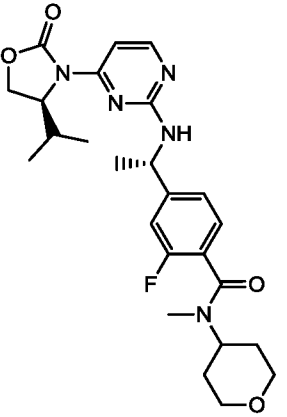
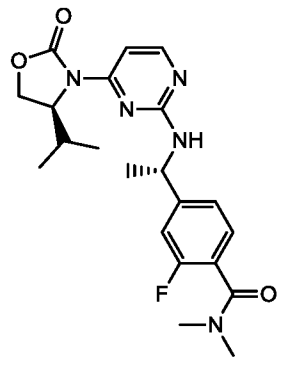
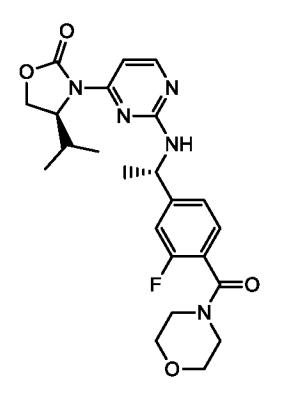
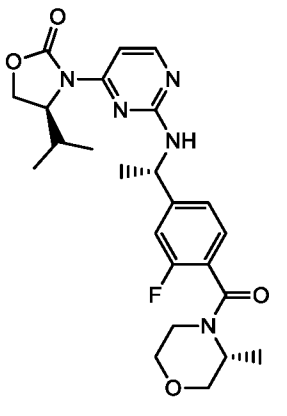
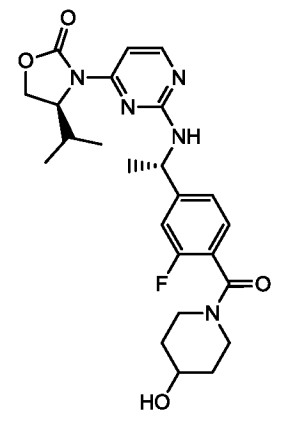
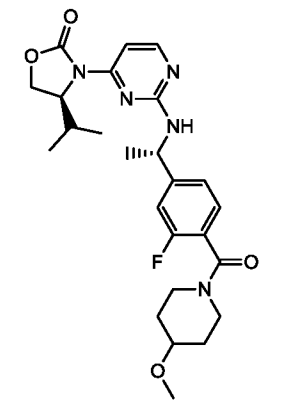
Приклад: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
587: (S)-3-(2-((S)-1-циклопропілетиламіно)-піримідин-4-іл)-4-фенілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) -0,55 - -0,27 (м, 1H), -0,01 (м, J=9,00, 4,30 Гц, 1H), 0,12-0,32 (м, 1H), 0,35-0,50 (м, 1H), 0,64-0,93 (м, 1H), 1,28 (д, J=1,00 Гц, 3H), 2,77-3,00 (м, 1H), 4,26 (дд, J=1,00 Гц, 1H), 4,76-4,95 (м, 1-2H; накладання з розчинником), 5,75 (дд, J=1,00 Гц, 1H), 7,17-7,52 (м, 5H), 7,78 (д, J=1,00 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,04 Гц, 1H)	МС m/z 325,2 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-0,77 хвил. МСBP(A) m/z 325,1664 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-1,53 хвил.
588: (S)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(2-((S)-1-циклопропілетил-аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,01 (м, J=4,30 Гц, 1H), 0,14-0,26 (м, 1H), 0,33-0,45 (м, 1H), 0,73-0,85 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,65 Гц, 3H), 2,91-3,02 (м, 1H), 4,32 (дд, J=9,00, 4,30 Гц, 1H), 4,89-4,96 (м, 1H), 5,81 (дд, J=9,00, 4,30 Гц, 1H), 7,34-7,42 (м, 3H), 7,45 (т, J=7,63 Гц, 2H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,67 (м, J=8,20 Гц, 2H), 7,79 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,04 Гц, 1H)	МС m/z 401,3 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-0,89 хвил. МСBP(A) m/z 401,1988 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-1,89 хвил.
589: (S)-3-(2-(1-циклопропілетиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4,5,5-тетраметилоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,17-0,24 (м, 1H), 0,31 (дкв, J=9,34, 4,71 Гц, 1H), 0,41-0,55 (м, 2H), 0,93-1,04 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,49 (с, 6H), 3,34-3,42 (м, 1H), 8,17 (д, J=3,13 Гц, 1H). МС m/z 323,6 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-0,89 хвил. МСBP m/z 323,1891 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,10 хвил.	МСBP(A) m/z 464,1125 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt 2,28 хвил.

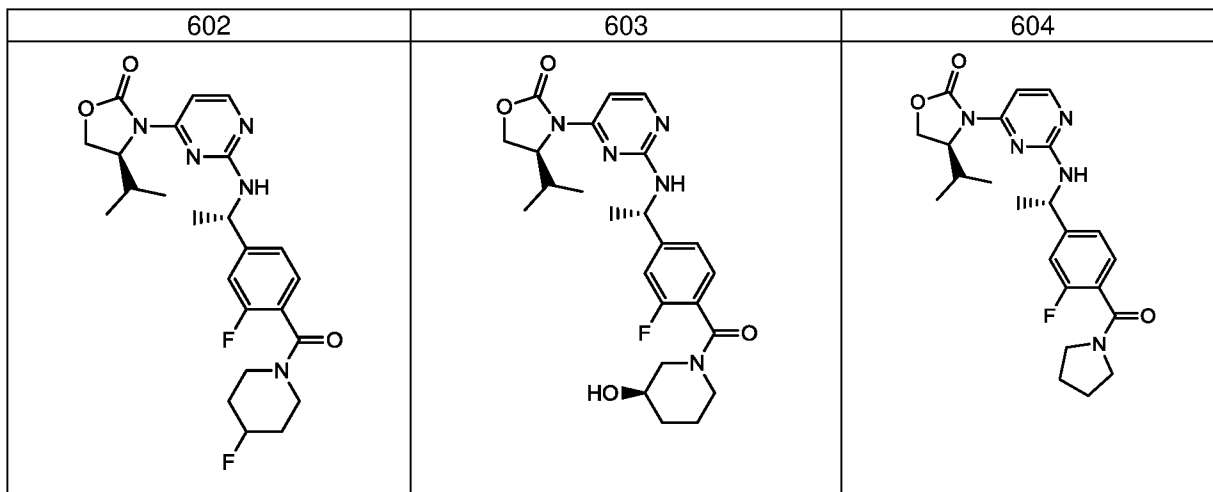
Сполуки у Таблиці 28 отримували з використанням способу, аналогічного тому, який описаний для одержання сполуки Прикладу 568.

5

Таблиця 28

590	591	592

<p style="text-align: center;">593</p> 	<p style="text-align: center;">594</p> 	<p style="text-align: center;">595</p> 
<p style="text-align: center;">596</p> 	<p style="text-align: center;">597</p> 	<p style="text-align: center;">598</p> 
<p style="text-align: center;">599</p> 	<p style="text-align: center;">600</p> 	<p style="text-align: center;">601</p> 



Таблиця 29

Хімічна назва, Хімічні зсуви ЯМР та  
РХМС сигнал для кожної сполуки, перерахованої у Таблиці 28

Приклад: назва	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	РХМС
590: N-циклопентил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,31 (м, 2H), 5,17 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,34-4,41 (м, 2H), 4,24-4,33 (м, 1H), 1,99 (дт, J=11,7, 5,9 Гц, 2H), 1,73 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,49-1,66 (м, 8H), 0,74 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 456,2422
591: N-(4,4-дифторциклогексил)-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,32 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,00 (т, J=10,0 Гц, 1H), 1,82-2,13 (м, 6H), 1,61-1,77 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 506,2388
592: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,58-7,71 (м, 2H), 7,13-7,29 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,01-4,16 (м, 1H), 3,94 (д, J=11,3 Гц, 2H), 3,50 (тд, J=11,7, 2,0 Гц, 2H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,59-1,69 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2366
593: 2-фтор-N-((1R,2S)-2-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,14-7,36 (м, 2H), 5,15 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,96-4,05 (м, 1H), 3,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 1,79 (дд, J=10,4, 4,5 Гц, 1H), 1,69 (д, J=5,9 Гц, 4H), 1,54-1,64 (м, 5H), 1,28-1,48 (м, 2H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2526
594: N-(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-2-фтор-4-((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,31 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13-4,27 (м, 1H), 3,08 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,07-2,24 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 520,203

595: 2-фтор-N-((1R,2R)-2-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,63-7,78 (м, 2H), 7,14-7,30 (м, 2H), 5,15 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,67-3,83 (м, 1H), 3,38-3,51 (м, 1H), 2,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 1,64-1,81 (м, 3H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,17-1,46 (м, 4H), 0,74 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2521
596: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-N-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,17-7,31 (м, 2H), 5,22 (шир.с, 1H), 4,60-4,76 (м, 2H), 4,33-4,44 (м, 2H), 4,02 (дд, J=11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,45-3,65 (м, 2H), 3,07-3,21 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 1,81-2,05 (м, 3H), 1,52-1,71 (м, 5H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2528
597: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)-N,N-диметилбензамід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,13-7,31 (м, 2H), 5,20 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,33-4,45 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,92 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,59 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 416,2106
598: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,30-4,42 (м, 2H), 3,73 (д, J=3,1 Гц, 4H), 3,59 (т, J=4,7 Гц, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 458,2209
599: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-((R)-3-метилморфолін-4-карбоніл)феніл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,14-7,31 (м, 2H), 5,20 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 4,34-4,45 (м, 2H), 4,29 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,96 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,75 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,51-3,67 (м, 2H), 3,43-3,51 (м, 1H), 3,07-3,19 (м, 1H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,59 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,28 (шир.с, 1H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2366
600: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,31-7,40 (м, 1H), 7,16-7,29 (м, 2H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,31-4,45 (м, 2H), 4,16 (дд, J=12,9, 5,5 Гц, 1H), 3,87 (шир.с, 1H), 3,48 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,35 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,05-3,22 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 1H), 1,70-1,83 (м, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,49-1,55 (м, 1H), 1,43 (шир.с, 1H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2369
601: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,17 (шир.с, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,33-4,42 (м, 2H), 3,98 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H), 3,40-3,60 (м, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,18 (д, J=8,6 Гц, 1H), 1,88-2,03 (м, 1H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,62 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (шир.с, 1H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	МСВР(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2523

602: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(4-фторпіперидин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,44 (м, 1H), 7,16-7,31 (м, 2H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,93 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,29-4,43 (м, 2H), 3,91 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,70 (шир.с, 1H), 3,40-3,53 (м, 1H), 1,93-2,06 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,77 (дд, J=10,2, 4,7 Гц, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	MCBP(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 474,2324
603: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-((R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,14-7,30 (м, 2H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,30-4,44 (м, 2H), 3,71 (шир.с, 1H), 3,38-3,52 (м, 1H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,02 (шир.с, 1H), 1,96 (шир.с, 1H), 1,87 (шир.с, 1H), 1,66-1,81 (м, 1H), 1,49-1,62 (м, 5H), 1,43 (шир.с, 1H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	MCBP(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2362
604: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(піролідин-1-карбоніл)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,43 (м, 1H), 7,14-7,30 (м, 2H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,28-4,43 (м, 2H), 3,57 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,93-2,07 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	MCBP(A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 442,2263

#### Біологічні дані

Біохімічний аналіз мутантного IDH1: PX-MC детекція 2-HG.

5 Каталітичну активність мутантного IDH1 R132H відстежували з використанням кількісної рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (PX-MC) шляхом детекції 2-HG, продукту реакції відновлення NADPH-залежного альфа-KG.

10 Більш конкретно, біохімічні реакції здійснювали при кімнатній температурі у 384-лункових плоскодонних планшетах Greiner (Costar, Cat. No. 781201) з використанням кінцевого об'єму реакції 30 мкл та наступних буферних умов аналізу: 50 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ KCl, 1 мМ DTT, 0,02 % BSA, 5 мкМ NADPH та 100 мкМ альфа-KG.

15 Кінцева реакційна суміш містила 3,3 % DMSO та інгібітори з концентраціями у межах 0,02-50 мкМ. IDH1 фермент використовували при кінцевій концентрації 0,25 нМ. Після 45 хвилин інкубації реакційні суміші гасили шляхом додавання 10 мкл 16 % мурашиної кислоти, що містить 800 нМ 5-вуглець-міченого <sup>13</sup>C-2-HG). Білок потім осаджували шляхом додавання 2,5 об'ємів ацетонітрилу, з наступним центрифугуванням (3000×g, 20 хвилин). Концентрацію 2-HG у отриманих супернатантах вимірювали за допомогою PX-MC (див. нижче).

20 PX-MC метод. Отримані супернатанти піддавали хроматографічному розділенню на BiobasicAX колонці (2,1 мм × 20 мм, розмір часток 5 мкМ, Thermo Scientific Inc.). Хроматографічні рухомі фази являли собою наступні: А) 25 мМ бікарбонат амонію та В) ацетонітрил (0,1 % гідроксид амонію). Нікотинамід елюювали зі швидкістю 1 мл/хвил. з використанням 85-5 % В градієнту впродовж 0,9 хвилин (PX-система Agilent 1200SL, автоматичний пробовідбірник Thermofisher LX-4) та аналізували шляхом багаторазового контролю реакції (MRM) на API4000 QTrap мас-спектрометрі (ABSciex, Framine.gham, MA) у позитивному режимі іонізації електророзпиленням (ESI+). Масовий перехід для 2-HG та <sup>13</sup>C-2-HG становив 147→129 та 152→134, відповідно. Відносні відповіді (2-HG/<sup>13</sup>C-2-HG) вимірювали при змінюваних концентраціях інгібітору та використовували для розрахунку інгібіторних IC<sub>50</sub> значень (нормалізовані IC<sub>50</sub> криві регресії).

Експресія та очищення R132 білку.

30 IDH1 R132H клонували у рЕТ47b вектор з використанням сайтів рестрикції XmaI/XhoI, що давало включений у рамку, N-кінцевий His<sub>6</sub> сайт, що розщеплюється PreScission протеазою. Цю плазмиду трансформували у Rosetta™ 2(DE3) (Novagen) клітини. У струшуваних колбах, 8 л клітин вирощували у Terrific бульйоні (Teknova) (плюс канаміцин 50 мкг/мл та хлорамфенікол 34 мкг/мл) при 37 °С до OD<sub>600</sub>=0,8 та експресію білку індукували шляхом додавання IPTG до концентрації 0,20 мМ. Клітини потім вирощували впродовж 18 годин при 18 °С.

His<sub>6</sub>-IDH1 (R132H) Нефракціонований білок

MANNNNNHSAALEVLFQGGPGMSKKGSGSVVEMQGDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGI  
ENRDATAVDQVTKDAAEAIAKKNVGVKCATITPDEKRVVEEFKLGQMWKSPNGTIRNLLGGTVFREAIAICK

NIPRLVSGWVKPIIIGHHAYGDQYRATDFVVPVPGPKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGM  
 YNQDKSIEDFAHSSFQMA LSKGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKIWYEHRLI  
 DDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGMMTSVLVCPDGTVEAEAAHGTVTRH  
 YRMYQKQGETSTNPIASIFAWTRGLAHRKLDNNKELAFFANALEEVS IETIEAGFMTKDLAACIKGLP  
 5 NVQRSYDLNTFEFMDKLG ENLKLAQAKL (stop) (SEQ ID NO: 1)

IDH1 (R132H) Precission фракціонований білок (N-кінцевий grg являє собою артефакт клонування)

GPGMSKKISGGSVVEMQGD EMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGIENRDATNDQVTKDAAEAI  
 KKHNVGVKCATITPDEKRV EEFK LKQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGHHA  
 10 YGDQYRATDFVVPVPGPKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFQMA  
 LSKGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKIWYEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWA  
 CKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGMMTSVLVCPDGTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKQGETSTNPIASIF  
 AWTRGLAHRKLDNNKELAFFANALEEVS IETIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRSYDLNTFEFMDKLG  
 ENLKLAQAKL (stop) (SEQ ID NO: 2)

15 Очищення

Клітини гомогенізували у лізисному буфері з інгібіторами протеази (повністю вільний від EDTA інгібітор протеази, таблетки (Roche), 1 таблетка на 50 мл буферу), ДНКазою та до 200 мкМ PMSF та лізували у Мікрофлюїдизаторі. Після лізису додавали Triton X-100 до 0,1 % та перемішували при 4 °C впродовж 30 хвилин.

20 Очищений лізат завантажували на 2×5 мл HisTrap FF crude колонки (GE), ретельно промивали Лізисним Буфером до стабілізації A<sub>280</sub> та елюювали за допомогою Ni Елююючого Буферу. Максимально елюювані фракції концентрували до 30 мл, додавали EDTA до 1 мМ та додавали GST-Precission протеазу до 3 Од/100 мкг білку. Зразок діалізували проти 2л Діалізного Буферу I (MWCO 50 кДа) впродовж 6 годин при 4 °C, потім діалізували проти 2 л Діалізного Буферу II щонайменше впродовж ще 6 годин. GST-Precission розщеплений зразок струшували з Глутатіон Агарозними кульками, центрифугували та потім супернатант завантажували у 5 мл HisTrap HP колонку та збирали потік, що протікає.

Потік, що протікає, потім розводили за допомогою охолодженого льодом 20 мМ Tris pH 7,4 та 1 мМ ТСЕР, поки провідність не падала до 5 мсек/см (приблизно триразове розведення). Цей зразок потім пропускали через HiTrap Q колонку та потік, що протікає, концентрували до 10 мл та завантажували у врівноважену 26/60 Superdex 200 колонку з використанням SEC Буферу як рухомої фази. Максимально елюювані фракції збирали, концентрували та розділяли на аліквоти.

Лізисний Буфер: 50 мМ Tris pH=7,4, 500 мМ NaCl, 20 мМ Імідазолу та 1 мМ ТСЕР.

35 Ni Елююючий Буфер: 50 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl, 200 мМ Імідазолу та 1 мМ ТСЕР.

Діалізний Буфер I: 20 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ ТСЕР та 50 мМ Імідазолу.

Діалізний Буфер II: 20 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl та 1 мМ ТСЕР.

SEC Буфер: 20 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl та 1 мМ ТСЕР.

40 Результати біохімічного аналізу мутантного IDH1 (mIDH R132H) представлені у Таблиці 30. Деякі з прикладів аналізували декілька разів, та тому IC<sub>50</sub> значення представлені у вигляді діапазону активності.

Флуоресцентний біохімічний аналіз

IDH1 (R132H) мутант каталізує відновлену форму NADP<sup>+</sup> (NADPH) та α-кетоглутарату (α-KG) з утворенням нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADP<sup>+</sup>) та R(-)-2-гідроксиглутарату (2HG). Реакцію можна відстежувати кінетично, відстежуючи окислення NADPH до NADP<sup>+</sup>, яке вимірюють з використанням флуоресценції, збудження при 355 нм та емісія при 530 нм. Реакції відстежувати з використанням пристрою Perkin-Elmer Envision, Model 2101. Більш конкретно, біохімічні реакції здійснювали при кімнатній температурі у 384-луноквих плоскодонних планшетах Greiner (Cat. No. 781076) з використанням кінцевого об'єму реакції 20 мкл та наступних умов буферу для аналізу: 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,02 % BSA, 0,02 % Tween-20, 10 мкМ NADPH та 100 мкМ α-KG. Кінцева реакційна суміш містила 2,5 % DMSO та випробовували сполуки з концентраціями у межах 0,0000008-25 мкМ. IDH1 (R132H) фермент використовували при кінцевій концентрації 10 нМ. Підгонку кривої доза-відповідь для визначень IC<sub>50</sub> здійснювали у Helios модулі пакету програм DAVID. Використовували логістичну модель з 4 параметрами:  $y = \text{мін} + ((\text{макс} - \text{мін}) / (1 + (x / \text{IC}_{50})^{\text{кут нахилу}}))$ .



Результати РХ-МС та флуоресцентного біохімічного аналізу

Номер Прикладу	РХ-МС біохімічний аналіз IC <sub>50</sub> (мкМ)	Флуоресцентний біохімічний аналіз IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,084-0,236	
2	>50	
3	0,086-0,575	0,091-0,501
4	4,612	
5	0,410-0,600	
6	12,175	
7	2,527	
8	13,011	
9	6,444	
10	0,355-0,419	
11	0,770-4,552	
12	1,990-2,391	9,55
13	18,344-29,100	
14	2,333-2,814	
15	5,383	
16	>50	
17	7,625	
18	>50	
19	>50	
20	>50	
21	4,169	
22	19,671	
23	0,502-0,591	
24	3,564	
25	18,182->50	
26	>50	
27	2,486-2,730	
28	4,427-4,625	
29	4,630-11,566	
30	1,072	
31	1,721	
32	9,797	
33	3,483	
34	7,588	
35	0,222-0,273	
36	17,576	
37	4,595	
38	>50	
39	8,806	
40	20,34	
41	0,291-0,581	
42	0,584	
43	7,686	
44	0,125	
45	>50	
46	0,234	
47	7,481	
48	2,090-2,601	1,91
49	2,803	
50	0,076-0,100	

51	19,457	
52	23,847	
53	3,852	
54	0,141	
55	3,494	
56	9,502	
57	1,393-3,153	7,58
58	>50	
59	0,575	
60	0,052	0,094
61	12,729	
62	0,117-0,178	
63	0,085-0,124	
64	6,79	
65	0,25	
66	0,073	
67	5,342	
68	6,302	
69	0,127-0,390	
70	0,195-0,230	
71	20,503	
72	37,361	
73	0,316	
74	2,569	
75	1,338	4,27
76	8,008	
77	11,26	
78	28,611	
79	0,09	
80	0,679	
81	0,103	
82	0,163-0,217	
83	0,238-0,462	
84	0,075	
85	1,061	17,9
86	9,767	
87	0,126	0,245
88	0,148-0,344	
89	0,203	0,308
90	0,272	0,275
91	2,875	
92	0,211-0,544	0,598
93	0,405-0,905	
94	4,487	
95	0,655	0,571
96	>50	
97	0,195	0,166
98	0,628	
99	0,184	
100	0,169	
101	2,382	
102	0,401	
103	3,184	
104	0,207	
105	0,352	0,352
106	1,918	
107	3,445	
108	>50	

109	0,542	0,939
110	0,188	0,284
111	0,125	
112	7,768	
113	1,925	
114	0,697	1,14
115	0,092	0,126
116	2,038	
117	0,163-0,217	
118	1,302-2,152	
119	0,117	0,149
120	0,258-0,847	
121	0,081-0,448	
122	0,157-0,379	
123	0,112	0,162
124	0,081-0,298	0,791
125	1,012	
126	0,118	
127	0,158	0,215
128	0,565	
129	0,467	
130	0,549 – 0,615	
131	14,319	
132	31,016	
133	7,115	
134	3,102	
135	11,6	
136	6,455	
137	3,14	
138	1,061	
139	1,252	2,5
140	0,089	0,114-0,181
141	0,095	
142	0,390-0,512	
143	>50	
144	>50	
145	6,807	
146	11,362	
147	6,445	
148	3,544	
149	0,647	
150	0,53	0,538
151	1,363	
152	0,385	0,598
153	0,759	0,582
154	0,049	0,091
155	0,04	
156	0,232	0,248
157	>50	
158	0,873	1,41
159	0,287	
160	6,078	
161	6,502	
162	0,009-0,035	0,020-0,043
163	0,149	
164	0,067	0,0339
165	0,183	0,143
166	0,637	1,56

167	0,254	
168	0,102	
169	0,195	
170	1,083	
171	6,161	
172	0,245-0,274	
173	2,908	
174	0,056-0,118	0,283
175	8,156	
176	0,125	0,138
177	4,333	
178	0,097	0,0687
179	5,973	
180	0,194	
181	10,232	
182	0,309-0,370	
183	36,818	
184	0,696	
185	6,066	
186	0,04	
187	3,899	
188	0,089	0,17
189	0,117	
190	2,134	
191	6,969	
192	0,221	0,294
193	0,097	
194	4,333	
195	5,748	
196	0,083	
197	15,05	
198	0,173	0,179
199	2,435	
200	0,08	0,0665
201	0,927	
202	0,025	0,0541
203	1,856	
204	0,062	0,0955
205	0,199	0,219
206	1,458	0,81
207	0,069	0,0169
208	0,085	0,108-0,183
209	0,088	0,0881
210	0,576	0,343
211		0,439
212	0,132	0,024
213	2,913	
214	0,298	0,791
215	0,390	0,419
216	0,031	0,0206
217	0,177-0,206	0,079-0,146
218	1,373	0,625
219	0,613	
220	0,529	0,247
221	0,098	0,0476
222	0,505	0,296
223	0,293	0,14
224	<0,022	0,0166

225	0,026	0,0173
226	0,114	0,0832
227	0,065	0,0339
228	0,067	0,0463
229	0,113	0,0662
230	0,072	0,0415
231	0,327	0,242
232	0,251	0,755
233	0,147	0,0684
234	> 50	> 25
235	0,039	0,0141
236	0,372	0,338
237	0,877	0,219
238		9,8
239	0,038	0,073
240	0,030	0,0506
241	0,155	0,213
242	0,048	0,242
243	0,260-0,914	1,21-1,6
244	0,863	0,774
245	0,184	0,103
246	0,497-0,589	0,236-0,316
247	1,373	1,79
248	0,687	0,842
249	0,585	0,616
250	0,031	0,0468
251	0,064	0,0878
252	0,033	0,0608
253		0,559
254	0,656	1,12
255	10,369	
256	0,197	
257	0,242-0,282	0,221-0,27
258	0,378	
259	2,569	
260	0,186	
261	0,040	0,0639
262	0,058	0,0991
263		0,679
264	0,108	
265	<0,022	0,0232
266	0,152	
267	3,308	
268	20,567	
269	0,467	
270	0,463	
271	0,100	0,108
272	1,717	2,28
273	0,202	0,143
274	0,104	0,0524
275	0,261	0,273
276	0,298	0,175
277	0,094	0,0899
278	0,241	0,29
279	0,312	
280	7,823	
281	<0,022	
282	0,180	

283	0,538	0,635
284	2,023	1,38
285	0,390	0,375
286	1,807	2,54
287	34,794	> 25
288	0,053	0,269
289	0,316	0,19
290	2,222	0,414-0,975
291		4,64
292	0,049	0,0645
293	2,696	
294	0,095	0,648
295	0,342	0,252
296	0,085	
297		0,848
298	0,188	1,04
299	4,052	10,4
300	1,639	1,84
301		0,0887
302	0,131	
303		0,326
304	2,107	
305	0,065	0,0413
306	4,043	12,5
307		0,225
308	0,259	0,703
309	0,868	1,66
310	36,281	> 25
311	4,139	
312	0,051	0,024
313	0,073	0,0799
314	1,311	1,59
315	5,916	
316	0,131	
317	0,050	
318	5,007	
319	0,705	
320	2,410	
321	1,214	
322	0,026	0,0666
323		17,1
324		0,483
325	15,718	18,5-21,4
326	0,115	0,268-0,369
327		19,2
328	0,329-1,144	0,558-0,843
329	2,164	5,62
330	0,026	0,0545
331	6,083	7,65
332	0,052-0,072	0,0693
333	0,128	0,335
334	0,646	
335		6,53
336		0,236
337		7,22
338	0,148	0,145
339	3,101	4,4
340	<0,022	0,0276

341		2,13
342	0,029	0,0278
343		4,08
344		0,265
345	> 50	
346	32,256	
347	> 50	
348	> 50	
349	4,010	24,2
350	0,583	0,731
351	> 50	
352	> 50	
353	> 50	
354	> 50	
355	33,589	> 25
356	1,642	4,53
357	13,229	
358	0,864	1,53
359	> 50	> 25
360	3,035	4,37-11,9
361	0,781	0,736
362	0,063	0,0621
363	14,441	23,3
364	0,964	1,06
365	> 50	> 25
366	2,602	20,2-21,7
367	20,809	> 25
368	0,706	0,862
369	> 50	> 25
370	6,649	3,01
371	25,036	> 25
372		4,19
373	39,696	> 25
374	1,617	1,89-2,42
375	> 50	> 25
376	2,321	3,27-4,33
377		>25
378		4,19
379		> 25
380		0,839
381		20
382	0,203	0,349
383		5,16
384	0,068	0,107
385		22,5
386		4,74
387		20,6
388		4,37
389		1,83
390	0,140	0,213
391		2,35-5,33
392	0,694	0,355-0,697
393		12,1
394	0,268	0,34
395		9,36
396	0,189	0,224
397		7,14
398	0,094-0,123	0,189

399		> 25
400		0,648
401		19
402	0,362	0,39
403		> 25
404		0,964
405		21,1
406		1,82
407		6,39
408	0,237	0,349
409		1,35
410	0,340-0,440	0,098-0,521
411	2,907	
412	0,190	
413	21,616	
414	6,026-7,675	5,47-8,32
415	26,674	
416	1,592	
417	20,287	
418	0,808	
419	2,833	
420	> 50	
421	27,999	> 25
422	2,136	3,81
423	7,595	14,8
424	0,162	0,491-0,747
425	0,909	2,45
426	<0,022-0,038	0,019-0,058
427	1,229	2,09
428	> 50	> 25
429	6,407	9,78
430	0,133	0,0908
431	0,568	0,811
432	0,040	0,0448
433	6,675	5,31
434	0,153	2,19-3,96
435		> 25
436	0,291	0,364-0,373
437		2,69-3,18
438		> 25
439		6,155
440	0,125	0,105-0,122
441	4,229	1,63-10,6
442	0,136	0,225
443	0,063-0,077	0,0414
444	0,040	0,0266
445	2,526	2,46
446	0,079-0,081	0,039
447	3,876	
448	0,034	0,0373
449		5,43
450	0,062	0,0518
451	0,207	0,386
452	0,063-0,065	0,134
453	11,400	14,5
454	0,401	0,601
455	6,218	> 25
456	0,082	0,041



457	<0,022	0,013
458	0,069	0,0588
459	0,991	1,16
460		
461	2,275	
462	1,924	2,87
463	> 50	
464	<0,022	0,020-0,055
465		0,164
466	0,665	0,821
467		9,82
468		3,03-11,8
469	0,077	0,185-0,198
470	0,075	0,172
471	0,925	0,78
472		14,8
473		0,0986
474		7,1
475	0,341	0,355
476	> 50	
477	> 50	
478	> 50	
479	> 50	
480	> 50	
481	0,780	2,52
482	>50	>25
483	0,096	0,202
484	5,160	21,3
485		2,12
486		0,873
487		1
488	0,311	0,437
489		4,15
490		2,61
491		0,821
492		0,249
493	0,067	0,139
494	1,649	0,595
495	0,712	0,734
496	0,751	0,723
497		1,13
498		5,27
499		2,39
500		1,45
501		0,494
502		0,305
503	0,546	0,96
504	0,268	0,243
505		0,275
506		0,46
507		0,0773
508	0,553	0,484
509	0,553	0,484
510		0,0294
511	0,062	
512	0,450	0,38
513		0,0336
514		

515		0,0287
516	0,082	0,0592
517		1,58
518		0,0785
519	0,123	0,363
520	0,080	0,053-0,321
521		0,23
522		0,745
523		0,165
524	0,026	0,0211
525	0,085	0,108-0,183
526	0,088	0,0427
527		0,0851
528	0,077	0,0613
529	0,117	0,0622
530	<0,022	0,00835
531		0,00812
532		0,0727
533	0,307	0,227
534	0,188	0,331
535		0,183
536		0,104
537	0,400	0,257
538	0,416	0,268
539		2,66
540	0,878	0,573
541	0,266	0,0899
542	0,090	0,0877
543		> 25
544	0,075	0,0477
545		0,0943
546	0,059	0,0423
547	0,158	0,146
548	0,184	
549	1,840	
550	0,791	0,276
552	<0,022	0,0199
553	0,521	0,41
554	0,075	0,217
555	<0,022	
556	<0,072	
557	0,246	0,237
558		0,283
559		17,6
560		25
561		0,552
562		0,364
563		0,04
564		0,0501
565		0,309
566	0,135	0,13
567		5,41
568	0,086-0,141	0,067-0,161
569		0,0575
570		0,0446
571		0,0742
572		0,0781
573		0,00786

574	0,204	0,324
575		1,91
576		2,37
577		1,65
578		1,07
579	0,911	0,591
580	0,153	0,193
581	0,260	0,432
582		0,204
583		> 25
584		10,6
585		6,7
586	2,797	1,02
587		1,95
588	0,764	0,85
589		2,92
590	<0,022	0,006-0,009
591	<0,022	0,018
592	0,138	0,077
593	0,077	0,036
594	0,257	0,178
595	0,121	0,053
596	0,161	0,154
597	0,457	0,741
598	0,519	0,715
599	0,155	0,265
600	0,488	0,729
601	0,042	0,042
602	0,049	0,034
603	0,244	0,336
604	0,112	0,161

#### IDH Клітинний аналіз

IDH клітинний аналіз складається з двох паралельних порівняльних аналізів: 1) аналіз детекції 2HG онкометаболіту з використанням PX-MC (див. детальний опис PX-MC детекції у біохімічному аналізі мутантного IDH1) та 2) аналіз клітинної проліферації для відстеження нецільового кілінгу клітин та для нормалізації зміни рівня 2HG. IDH1 клітинні скринінгові аналізи здійснювали з використанням HCT-116 клітинної лінії (експресує ендogenous рівень IDH1mut R132H, доступна з Horizon Discoveries X-Man ізогенних людських клітинних ліній, каталог # HD104-013). Клітини вирощували у DMEM (LONZA Cat# 12-540F) з 10 % фетальною бичачою сироваткою (Gibco cat# 10099) та 1X заміними амінокислотами (NEAA LONZA cat# 13-114E). Панельні аналізи здійснювали періодично для випробування активності сполуки у клітинних лініях з різними ендogenous мутаціями - HT1080 (IDH1mut R132C, EMEM+10 % FBS), SNU-1079 (IDH1mut R132C, RPMI+10 % FBS+1 % натрію піруват) та SW1353 (IDH2mut R172S, RPMI+10 % FBS+1 % натрію піруват).

Аналіз здійснювали наступним способом:

День 1: клітини висівали у 384-лункові планшети (Corning Cat# 3707) у трьох повторах, як для аналізу клітинної проліферації, так і для 2HG аналізу, та інкубували при 37 °C, 95 % відносній вологості, 5 % CO<sub>2</sub> впродовж ночі.

День 2: здійснювали серійне розведення сполук 1:3 (10-точкове розведення з 10 мМ розчинів у DMSO) та розподіляли у планшети для клітинного аналізу через акустичний дозатор, при кінцевій концентрації у межах від 30 мкМ до 1,5 нМ. Планшети повертали у інкубатор після обробки та інкубували впродовж 48 годин.

День 4 Аналіз проліферації: CTG (cell titer-glo, Promega part # G755B) додавали у аналітичні планшети та люмінесцентний сигнал зчитували на планшет-рідері.

День 4 2HG аналіз: Екстракційне одержання зразку включало аспірацію всього середовища з аналітичних планшетів, додавання 70 мкл 90 % розчину метанолу у воді, інкубацію на сухому льоді впродовж 15 хвилин, центрифугування при 2000 об/хвил. впродовж 30 хвилин для

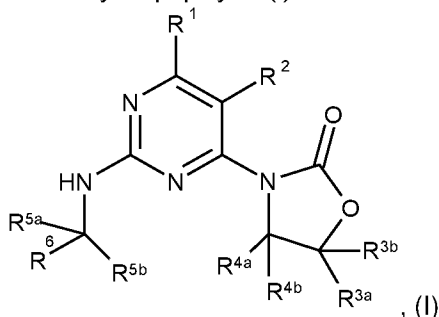
забезпечення осадження всіх твердих часток та перенос 30 мкл супернатанту у планшети для РХ-МС аналізу. Потім здійснювали РХ-МС аналіз.

Деякі сполуки відповідно до даного винаходу були випробувані у IDH Клітинному Аналізі.

5

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

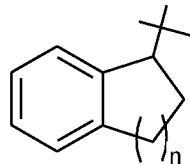
## 1. Сполука формули (I)



де:

- 10 R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> кожен незалежно являють собою водень, дейтерій, галоген, гідроксил, NH<sub>2</sub>, арил, гетероарил або необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкіл, де зазначений C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно
- 15 R<sup>3a</sup> являє собою водень, дейтерій, C<sub>1-6</sub>алкіл, феніл або бензил; та R<sup>3b</sup> являє собою водень, дейтерій або C<sub>1-6</sub>алкіл; або R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце, де зазначені циклоалکیلні та гетероциклічні кільця кожен є необов'язково заміщеним одним
- 20 або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксогрупу, NH<sub>2</sub> та C<sub>1-3</sub>алкіл; R<sup>4a</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилендибензол, де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-
- 25 трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу, C<sub>1-4</sub>алкоксигрупу, C<sub>1-3</sub>галогеналкіл, C<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, феноксигрупу, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> та -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; та R<sup>4b</sup> являє собою водень, дейтерій або C<sub>1-3</sub>алкіл; або R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалکیلне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце, де зазначені циклоалکیلні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або
- 30 двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксогрупу, NH<sub>2</sub> та C<sub>1-6</sub>алкіл, за умови, що тільки або R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup>, або R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> зв'язані разом, утворюючи кільце;
- 35 R<sup>5a</sup> являє собою водень або дейтерій; R<sup>5b</sup> являє собою водень, дейтерій, метил, етил, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F або CHF<sub>2</sub>; та R<sup>6</sup> являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений C<sub>3-10</sub>циклоалкіл,
- 40 де зазначений C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає гідроксил, C<sub>1-3</sub>алкоксигрупу та -OR<sup>a</sup>, де зазначений арил, гетероарил, гетероциклічна група та C<sub>3-10</sub>циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає:
- 45 галоген; гідроксил; ціаногрупу; нітрогрупу; C<sub>1-4</sub>алкоксигрупу; C<sub>1-3</sub>галогеналкіл; C<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу; C<sub>1-6</sub>алкіл; C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: гідроксил, ціаногрупу, C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-3</sub>алкоксигрупу та C<sub>1-3</sub>галогеналкіл; феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу, C<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, C<sub>1-3</sub>галогеналкіл, C<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, феноксигрупу, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> та NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним-трьома
- 50

замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, С<sub>1</sub>-залкіл, С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу; 5-6-членну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксогрупу, NH<sub>2</sub> та С<sub>1-3</sub>алкіл; -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -COOR<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>; -NHC(O)R<sup>a</sup>; -NHC(O)R<sup>b</sup>; -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -C(O)NHR<sup>b</sup> та -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; або R<sup>5b</sup> та R<sup>6</sup> з'єднані разом з утворенням необов'язково заміщеної С<sub>3-7</sub>циклоалкільної групи або необов'язково заміщеної групи формули (а):



(a)

де n приймає значення 1, 2 або 3 та зазначений С<sub>3-7</sub>циклоалкіл та група формули (а) є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу, С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, С<sub>1-3</sub>галогеналкіл, С<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу, С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>3-6</sub>циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, бензилоксигрупу, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> та -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

кожен R<sup>a</sup> незалежно являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або необов'язково заміщений С<sub>3-7</sub>циклоалкіл,

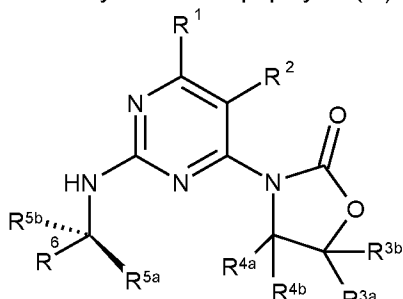
де зазначений феніл та гетероарил є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу, С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, С<sub>1-3</sub>галогеналкіл, С<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу та С<sub>1-3</sub>залкіл,

де зазначена гетероциклічна група необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксогрупу, С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, С<sub>1-3</sub>галогеналкіл, С<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу, С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>3-5</sub>циклоалкіл, -C(O)R<sup>b</sup> та -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, та

де зазначений С<sub>3-7</sub>циклоалкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксогрупу, С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, С<sub>1-3</sub>галогеналкіл, С<sub>1-3</sub>галогеналкоксигрупу та С<sub>1-3</sub>залкіл; та

кожен R<sup>b</sup> незалежно являє собою водень або С<sub>1-6</sub>алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

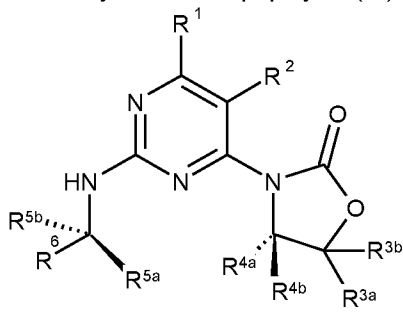
2. Сполука за п. 1 формули (III)



(III)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

30 3. Сполука за п. 2 формули (IV)



(IV)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 3, де R<sup>3a</sup> та R<sup>3b</sup> обидва являють собою водень; або її фармацевтично прийнятна сіль.

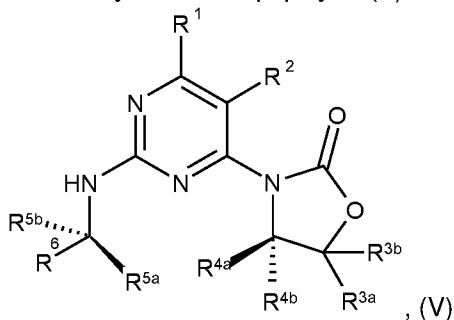
35 5. Сполука за п. 4, де R<sup>5a</sup> являє собою водень та R<sup>5b</sup> являє собою водень, метил, етил або CF<sub>3</sub>; або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, де  $R^{5b}$  являє собою метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.
7. Сполука за п. 6, де  $R^1$  являє собою водень, фтор або хлор, та  $R^2$  являє собою водень, фтор, хлор або метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.
8. Сполука за п. 7, де  $R^1$  та  $R^2$  обидва являють собою водень; або її фармацевтично прийнятна сіль.
9. Сполука за п. 8, де  $R^{4a}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилен-добензол, де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупу,  $C_{1-3}$ галогеналкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу,  $C_{3-6}$ циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, феноксигрупу,  $-COOR^b$ ,  $-SO_2R^b$ ,  $-NHC(O)R^b$  та  $-NR^bR^b$ ; та  $R^{4b}$  являє собою водень або  $C_{1-3}$ алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
10. Сполука за п. 9, де  $R^{4b}$  являє собою водень або метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Сполука за п. 10, де  $R^{4b}$  являє собою водень; або її фармацевтично прийнятна сіль.
12. Сполука за п. 11, де  $R^{4a}$  являє собою водень, метил, етил, ізопропіл, феніл, 4-фторфеніл, 4-метоксифеніл, біфеніл, бензил або піридиніл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
13. Сполука за п. 12, де  $R^{4a}$  являє собою ізопропіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де  $R^6$  являє собою метил,  $C_{5-10}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піримідиніл, необов'язково заміщений піридазиніл, необов'язково заміщений піразиніл, необов'язково заміщений триазоліл, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений тіазоліл, необов'язково заміщений 1,3,4-оксадіазоліл, необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазоліл, необов'язково заміщений ізоксазоліл, тіеніл, оксазоліл, хінолініл, необов'язково заміщений бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, тетразол[1,5-а]піридиніл, імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазоліл, необов'язково заміщений піперидиніл, необов'язково заміщений піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, необов'язково заміщений тетрагідротіопіран-1,1-діоксид, 1Н-піроло[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразиніл, 4,5,6,7-тетрагідробензотіазоліл, індолізиніл, циклопропіл, циклопентил або циклогексил, де зазначений феніл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазоліл, піразоліл, тіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, ізоксазоліл, бензімідазоліл, піперидиніл, піперазиніл та тетрагідротіопіран-1,1-діоксид кожен є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, як визначено у формулі (I).
15. Сполука за п. 14, де  $R^6$  є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген; гідроксигрупу; нітрогрупу;  $C_{1-4}$ алкоксигрупу;  $C_{1-3}$ галогеналкіл;  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу;  $C_{1-6}$ алкіл;  $C_{3-6}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає: ціаногрупу,  $C_{1-3}$ алкіл та  $C_{1-3}$ алкоксигрупу; феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: фтор, хлор, метил, ціаногрупу та метоксигрупу та 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або двома метильними групами; або її фармацевтично прийнятна сіль.
16. Сполука за п. 15, де  $R^6$  являє собою необов'язково заміщений 1,3,4-оксадіазоліл або необов'язково заміщений 1,2,4-оксадіазоліл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Сполука за п. 14, де  $R^6$  заміщений однією групою  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-NHC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)R^b$ ,  $-C(O)NHR^a$ ,  $C(O)NHR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^bR^b$ ,  $-SO_2R^a$  або  $-SO_2R^b$ ; або її фармацевтично прийнятна сіль.
18. Сполука за п. 17, де  $R^a$  являє собою
- (a) феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає фтор, хлор та бром;
- (b) необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил;
- (c)  $C_{5-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає фтор, гідроксигрупу, метил та  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу; або
- (d) гетероциклічну групу, вибрану з групи, що включає: піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіран-1,1-діоксид, 1,4-діазепаніл, 4,7-діазаспіро[2.5]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[4.2.0]октаніл, октагідропіроло[1,2-а]піразиніл, октагідропіридо[1,2-а]піразиніл, октагідропіроло[3,4-с]піроліл та 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: гідроксигрупу, фтор, аміногрупу, диметиламіногрупу,  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу,  $C_{1-3}$ алкіл та  $C_{3-5}$ циклоалкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за п. 18, де R<sup>6</sup> являє собою необов'язково заміщений феніл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука за п. 19, де феніл заміщений однією групою -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup> або -C(O)NHR<sup>a</sup> у пара-положенні; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 21. Сполука за п. 2 формули (V)



де R<sup>4a</sup> являє собою феніл та R<sup>4b</sup> являє собою водень; або її фармацевтично прийнятна сіль.

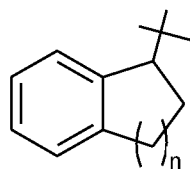
22. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

- 10 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-(2-іл)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 N-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)феніл)циклогексанкарбоксамід;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 15 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 2-фтор-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)-4-(((S)-1-((4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)етил)бензамід;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 20 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 25 (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(6-фенілпіридин-3-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-бензоілфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 30 (4S)-4-ізопропіл-3-(2-(1-(5-фенілпіримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 3-(5-фтор-2-((1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 35 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фторфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-3-(2-(((S)-1-(3-(мета-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 40 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 45 (S)-4-ізопропіл-3-{2-[(3-пара-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)-аміно]-піримідин-4-іл}-оксазолідин-2-он;  
 (S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-ізопропілфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
 50 (S)-3-(2-((S)-1-(4-ізобутоксид-3-метилфеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;

- (S)-3-(2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід;  
5 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(піперидин-1-карбоніл)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід;  
10 N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід та  
(S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
23. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:  
15 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифеніл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
20 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-фторфенокси)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)метил)феніл)етиламіно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
25 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
30 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)піразин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-4-ізопропіл-3-(2-((S)-1-(5-(3-(трифторметил)феніл)піримідин-2-іл)етиламіно)-піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он та  
35 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піримідин-2-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
24. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:  
(S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)-5-фторпіримідин-4-іл)-4,4-диметилноксазолідин-2-он;  
40 (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиламіно)піримідин-4-іл)оксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропіл)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
45 2-хлор-N-циклопентил-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-дифторпіперидин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
50 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-діазаспіро[2,5]октан-4-ілметил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ацетилпіперазин-1-іл)метил)феніл)етиламіно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он;  
55 (S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-ізобутоксифеніл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропілоксазолідин-2-он та  
2-фтор-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-ізопропіл-2-оксооксазолідин-3-іл)піримідин-2-іламіно)етил)бензамід; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
25. Сполука за п. 1, де



- кожен  $R^1$  та  $R^2$  незалежно являє собою водень, дейтерій, галоген, гідроксил,  $NH_2$ , арил, гетероарил або необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл, де зазначений  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил та  $NH_2$ ;
- 5  $R^{3a}$  являє собою водень, дейтерій,  $C_{1-6}$ алкіл, феніл або бензил; та  $R^{3b}$  являє собою водень, дейтерій або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$  зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце, де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця кожне є необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксогрупу,  $NH_2$  та  $C_{1-3}$ алкіл;
- 10  $R^{4a}$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилендибензол, де зазначені фенільні, бензильні та гетероарильні кільця є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупу,  $C_{1-3}$ галогеналкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, феноксигрупу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$ ; та
- 15  $R^{4b}$  являє собою водень, дейтерій або  $C_{1-3}$ алкіл; або  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи необов'язково заміщене 3-7-членне циклоалкільне кільце або необов'язково заміщене 4-7-членне гетероциклічне кільце, де зазначені циклоалкільні та гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними одним або двома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, оксогрупу,  $NH_2$  та  $C_{1-3}$ алкіл,
- 20 за умови, що тільки або  $R^{3a}$  та  $R^{3b}$ , або  $R^{4a}$  та  $R^{4b}$  зв'язані разом, утворюючи кільце;  $R^{5a}$  являє собою водень або дейтерій;  $R^{5b}$  являє собою водень, дейтерій, метил, етил,  $CD_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2F$  або  $CHF_2$ ; та  $R^6$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщену гетероциклічну групу або
- 25 необов'язково заміщений  $C_{5-10}$ циклоалкіл, де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з групи, що включає гідроксил,  $C_{1-3}$ алкоксигрупу та  $-OR^a$ ; де зазначений арил, гетероарил, гетероциклічна група та  $C_{5-10}$ циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає:
- 30 галоген; гідроксил; ціаногрупу; нітрогрупу;  $C_{1-3}$ алкоксигрупу;  $C_{1-3}$ галогеналкіл;  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу;  $C_{1-6}$ алкіл;  $C_{3-6}$ циклоалкіл; феніл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупу,  $C_{1-3}$ галогеналкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, феноксигрупу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$ ; 5-6-членний гетероарил; 5-6-членну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що
- 35 включає: галоген, гідроксил, оксогрупу,  $NH_2$  та  $C_{1-3}$ алкіл;  $-CH_2R^a$ ;  $-OR^a$ ;  $-C(O)R^a$ ;  $-NR^aR^b$ ;  $-COOR^a$ ;  $-SO_2R^a$ ;  $NHC(O)R^a$  та  $-SO_2NR^bR^b$ ; або  $R^{5b}$  та  $R^6$  з'єднані разом з утворенням необов'язково заміщеної  $C_{3-7}$ циклоалкільної групи або
- 40 необов'язково заміщеної групи формули (a):



, (a)

- де  $n$  приймає значення 1, 2 або 3; та зазначений  $C_{3-7}$ циклоалкіл та група формули (a) є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає: галоген, гідроксил, ціаногрупу,
- 50 нітрогрупу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупу,  $C_{1-3}$ галогеналкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкоксигрупу,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл, 5-6-членний гетероарил, 5-6-членну гетероциклічну групу, бензилоксигрупу,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  та  $NR^bR^b$ ; кожен  $R^a$  незалежно являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщену 4-7-членну гетероциклічну групу,

- де зазначений феніл та гетероарил є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, ціаногрупу, нітрогрупу, С<sub>1</sub>-залкоксигрупу, С<sub>1</sub>-галогеналкіл, С<sub>1</sub>-галогеналкоксигрупу та С<sub>1</sub>-залкіл,
- 5 де зазначена 4-7-членна гетероциклічна група необов'язково заміщена одним-трьома замісниками, кожен незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідроксил, оксогрупу, С<sub>1</sub>-залкоксигрупу, С<sub>1</sub>-галогеналкіл, С<sub>1</sub>-галогеналкоксигрупу та С<sub>1</sub>-залкіл; та кожен R<sup>b</sup> незалежно являє собою водень або С<sub>1</sub>-алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
26. Сполука за п. 25, де
- 10 R<sup>1</sup> являє собою водень, фтор, хлор або метил;  
 R<sup>2</sup> являє собою водень;  
 R<sup>3a</sup> являє собою водень, метил або феніл;  
 R<sup>3b</sup> являє собою водень або метил;  
 R<sup>4a</sup> являє собою водень, С<sub>1-4</sub>-алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений бензил, необов'язково заміщений гетероарил або метилендибензол;
- 15 R<sup>4b</sup> являє собою водень або метил;  
 R<sup>5a</sup> являє собою Н; та  
 R<sup>5b</sup> являє собою водень, метил, етил або CF<sub>3</sub>; або її фармацевтично прийнятна сіль.
27. Сполука за п. 26, де R<sup>6</sup> являє собою ізопропіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений піридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-
- 20 дигідробензо[*b*][1,4]діоксиніл або необов'язково заміщений С<sub>5-10</sub>циклоалкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
28. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.
29. Спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який цього потребує.
- 25 30. Спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з мутантним білком IDH, що має неоморфну активність, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі та іншого терапевтичного засобу суб'єкту, який цього потребує.
- 30

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601