

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991064 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28(22) Дата подачи заявки
2014.04.30

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) БИГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/817,966

(32) 2013.05.01

(33) US

(62) 201792471; 2014.04.30

(71) Заявитель:

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

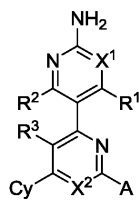
(72) Изобретатель:

Чэнь Кевин С., Дун Литин (CN),
Эстрада Энтони, Гиббонс Пол,
Хуэстис Малкольм, Келлар Терри, Лю
Вэнь, Лиссикатос Джозеф П. (US), Ма
Чаню (CN), Оливеро Алан, Патель
Снахель, Шор Даниэль, Сиу Майкл
(US)

(74) Представитель:

Хмара М.В., Новоселова С.В.,
Липатова И.И., Дощечкина В.В.,
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы I-I и их воплощения и соли для лечения заболеваний (например, нейродегенеративных заболеваний). Все переменные R¹, R², R³, X¹, X², A и Cy в формуле I-I имеют значение, определенное в данном документе.



Формула I-I

A1

201991064

201991064

A1

БИГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка претендует на приоритет предварительной заявки US № 61/817,966, поданной 1 мая 2013, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии и/или профилактики у млекопитающего и, в частности, к ингибиторам киназы, несущей двойную лейциновую молнию (DLK; от англ. "Dual Leucine Zipper Kinase"), полезным для лечения нейродегенеративных заболеваний и расстройств.

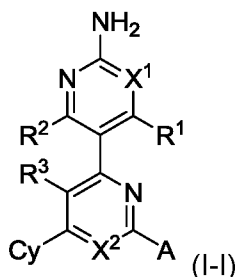
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Дегенерация нейрона или аксона играет центральную роль в правильном развитии нервной системы и является отличительным признаком многих нейродегенеративных заболеваний, включающих, например, боковой амиотрофический склероз (БАС), глаукому, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, а также травматическое повреждение головного мозга и спинного мозга. В недавней заявке на патент WO2011/050192, включенной в настоящий документ посредством ссылки, раскрыта роль киназы, несущей двойную лейциновую молнию (DLK; от англ. "Dual Leucine Zipper Kinase"), также называемой MAP3K12, вызывающей гибель нейронов. Нейродегенеративные заболевания и повреждения являются изнуряющими для пациентов и лиц, осуществляющих уход, а также приводят в результате к огромным финансовым нагрузкам, при этом только в США ежегодные затраты в настоящее время превышают несколько сотен млрд. долларов. Большинство современных терапий для этих заболеваний и состояний неадекватно. Неотложность проблем, создаваемых этими заболеваниями, дополняет тот факт, что многие такие заболевания связаны с возрастом, и, следовательно, их встречаемость быстро возрастает по мере демографического изменения населения. Существует огромная необходимость в разработке эффективных подходов к лечению

нейродегенеративных заболеваний и повреждений нервной системы, включающих, например, подход, состоящий в ингибировании DLK в нейронах.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 В одном аспекте в настоящем изобретении предложены соединения формулы I-I:



- 10 или их соли, где

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

- 15 X^1 представляет собой N или $C-R^4$, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, I, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арила, $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарила, где L^1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})-$, $=O$, и L^2 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(H)-$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})-$, $-S-$, $=O$, C_{1-4} алкилена, C_{1-4} алкенилена, C_{1-4} алкинилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиоалкилена и C_{1-4} гетероалкилена, и где R^4 необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{R4} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-5-членного циклоалкила, 3-5-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} диалкиламино, C_{1-6} алкилтио, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$ и $-SF_5$;
- 20
- 25

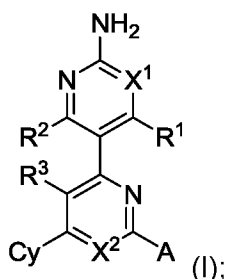
или R^1 и R^4 , взятые вместе, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил;

- 30 X^2 представляет собой N или CH;

- А выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ диалкиламино, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где А необязательно замещен 1-5 заместителями R^A,
 5 выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO₂, -SF₅, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ гетероалкила, -(L^A)₀₋₁-3-8-членного циклоалкила, -(L^A)₀₋₁-3-8-членного гетероциклоалкила, -(L^A)₀₋₁-5-6-членного гетероарила, -(L^A)₀₋₁-C₆-арила, -(L^A)₀₋₁-NR^{R1a}R^{R1b}, -(L^A)₀₋₁-OR^{R1a}, -(L^A)₀₋₁-SR^{R1a}, -(L^A)₀₋₁-N(R^{R1a})C(=Y¹)OR^{R1c}, -(L^A)₀₋₁-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b}), -(L^A)₀₋₁-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b}), -(L^A)₀₋₁-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b}), -(L^A)₀₋₁-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}, -(L^A)₀₋₁-C(=O)OR^{R1a}, -(L^A)₀₋₁-OC(=O)R^{R1a}, -(L^A)₀₋₁-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b}), -(L^A)₀₋₁-S(O)₁₋₂R^{R1c}, -(L^A)₀₋₁-S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b}), -(L^A)₀₋₁-N(R^{R1a})S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b}) и -(L^A)₀₋₁-N(R^{R1a})S(O)₁₋₂(R^{R1c}), где L^A выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкилена, C₁₋₄ гетероалкилена, C₁₋₄ алкоксилена, C₁₋₄ аминоалкилена, C₁₋₄ тиаалкилена, C₂₋₄ алкенилена и C₂₋₄ алкинилена; где R^{R1a} и R^{R1b} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, 3-8 членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{R1c} выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y¹ представляет собой O или S, и где R^A необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{RA}, выбранными из F, Cl, Br, I, -NH₂, -OH, -CN, -NO₂, =O, -SF₅, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ (галоген)алкил-C(=O)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-S(O)₀₋₂-, C₁₋₄ (галоген)алкил-N(H)S(O)₀₋₂-, C₁₋₄ (галоген)алкил-S(O)₀₋₂N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-C(=O)N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)O-, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино и C₁₋₄ диалкиламино; и
 10
 15
 20
 25
 30 Су выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где Су необязательно замещен на атоме углерода или гетероатомах заместителями R^{Cy}, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO₂, -SF₅, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ гетероалкила, -(L^{Cy})₀₋₁-

3-8-членного циклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $NR^{RCa}R^{RCb}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - OR^{RCa} , $-(L^{Cy})_{0-1}$ - SR^{RCa} , $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)OR^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)R^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}R^{RCc}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ и $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$, где L^{Cy} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоксилена, C_{1-4} тиаалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{RCa} и R^{RCb} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{RCc} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7 членный гетероциклоалкил; Y^1 представляет собой O или S, и где R^{Cy} необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{RCy} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-O^-$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино.

В одном аспекте авторами настоящего изобретения предложены соединения формулы I:



или их соли, где

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

X^1 представляет собой N или $C-R^4$, где R^4 выбран из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, I, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членный гетероциклоалкил, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членный арил, $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членный гетероарил, где L^1 выбран из группы, состоящей из -O-, -N(H)-, -S-, -N(C_{1-6} алкил)-, =O, и L^2 выбран из группы, состоящей из -O-, -N(H)-, -N(C_{1-6} алкил)-, -S-, =O, C_{1-4} алкилена, C_{1-4} алкенилена, C_{1-4} алкинилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиоалкилена и C_{1-4} гетероалкилена, и где R^4 необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{R4} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-5-членного циклоалкила, 3-5-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} диалкиламино, C_{1-6} алкилтио, =O, -NH₂, -CN, -NO₂ и -SF₅;

X^2 представляет собой N или CH;

A выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} диалкиламино, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, где A необязательно замещен заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO₂, -SF₅, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкила, $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарила, $-(L^A)_{0-1}-C_6$ арила, $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$, $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$, $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$, $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$, $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ и $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$, где L^A выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиоалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{R1a} и R^{R1b} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{R1c} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y^1 представляет собой O или S, и где R^A необязательно замещен на атомах

углерода и гетероатомах заместителями R^{RA} , выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, -OH, -CN, $-NO_2$, =O, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил-C(=O)-, C_{1-4} (галоген)алкил-S(O)₀₋₂-, C_{1-4} (галоген)алкил-N(H)S(O)₀₋₂-, C_{1-4} (галоген)алкил-S(O)₀₋₂N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-, C_{1-4} (галоген)алкил-C(=O)N(H)-, C_{1-4} (галоген)алкил-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)-, C_{1-4} (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, C_{1-4} (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)O-, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино; и

Су выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, где Су обязательно замещен на атоме углерода или гетероатомах заместителями R^{Cy} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -NR^{RCa}R^{RCb}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -OR^{RCa}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -SR^{RCa}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R^{RCa})C(=Y¹)OR^{RCc}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb}), $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb}), $-(L^{Cy})_{0-1}$ -C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb}), $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -C(=O)OR^{RCa}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -OC(=O)R^{RCa}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb}), $-(L^{Cy})_{0-1}$ -S(O)₁₋₂R^{RCc}, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -S(O)₁₋₂N(R^{RCa})(R^{RCb}), $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R^{RCa})S(O)₁₋₂N(R^{RCa})(R^{RCb}) и $-(L^{Cy})_{0-1}$ -N(R^{RCa})S(O)₁₋₂(R^{RCc}), где L^{Cy} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиоалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{RCa} и R^{RCb} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{RCc} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y¹ представляет собой O или S, и где R^{Cy} обязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{RCy} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, -OH, -CN, $-NO_2$, =O, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил-C(=O)-, C_{1-4} (галоген)алкил-S(O)₀₋₂-, C_{1-4} (галоген)алкил-N(H)S(O)₀₋₂-, C_{1-4} (галоген)алкил-S(O)₀₋₂N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-, C_{1-4} (галоген)алкил-C(=O)N(H)-, C_{1-4} (галоген)алкил-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)-, C_{1-4} (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, C_{1-4} (галоген)алкил-

OC(=O)N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)O-, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино и C₁₋₄ диалкиламино.

5 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I либо A, либо Су представляет собой полициклический карбоцикл или полициклический гетероцикл.

10 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I либо A, либо Су представляет собой мостиковый бициклический карбоцикл или мостиковый бициклический гетероцикл.

15 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I, либо A, либо Су представляет собой C-связанный карбоцикл или C-связанный гетероцикл.

20 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I X¹ представляет собой N.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I X¹ представляет собой C-R⁴.

25 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I X² представляет собой N.

30 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I X² представляет собой C(H).

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R⁴ выбран из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -(L²)₀₋₁-C₃₋₈ циклоалкила, -(L²)₀₋₁-3-7-членного

гетероциклоалкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арила и $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарила и необязательно замещен.

5 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, C_{3-8} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(O)-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(O)-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(O)-C_{1-6}$ алкила и $-(O)-C_{1-6}$ галогеналкила и необязательно
10 замещен.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^4 выбран из группы, состоящей из метокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси,
15 этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, метил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, циклопропил, циклобутил и циклопентил.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела
20 воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^4 выбран из группы, состоящей из $(L^2)_{0-1}$ -фенила, $-(L^2)_{0-1}$ -пиридил, $-(L^2)_{0-1}$ -пиримидинил, $-(L^2)_{0-1}$ -пиразинил, $-(L^2)_{0-1}$ -пиридазинил, $-(L^2)_{0-1}$ -пирролил, $-(L^2)_{0-1}$ -пиразолил, $-(L^2)_{0-1}$ -имидазолил, $-(L^2)_{0-1}$ -тиенил, $-(L^2)_{0-1}$ -тиазолил и $-(L^2)_{0-1}$ -тиадиазолил, $-(L^2)_{0-1}$ -триазолил, $-(L^2)_{0-1}$ -оксазолил, $-(L^2)_{0-1}$ -оксадиазолил, $-(L^2)_{0-1}$ -фуранил и
25 необязательно замещен.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^4 выбран из группы, состоящей из $-(L^2)_{0-1}$ -фенила и $-(L^2)_{0-1}$ -пиридинил и необязательно замещен.
30

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^4 представляет собой $-OS(H)(CH_3)$ -фенил, где фенильное кольцо необязательно замещено.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из F, Cl, CN, атома водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

5

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^1 , R^2 и R^3 каждый представляет собой атом водорода.

10

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A и Su независимо выбраны из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, азетидина, азепана, пиперазина, 7-азаспиро[3.5]нонана, 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонана,

15

октагидроциклопента[с]пиррола, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2,5-дiazаспиро[3.4]октана, 6-азаспиро[2.5]октана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, морфолина, гексагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиррола, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептана, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декана, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 9-азабицикло[4.2.1]нонана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, циклобутана, циклопропана, циклопентана, 2-тия-5-азабицикло[2.2.1]гептана 2,2-диоксида, 2-азабицикло[2.2.1]гептана, тетрагидро-2H-пирана, 8-азабицикло[3.2.1]октана и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана и необязательно замещен.

20

25

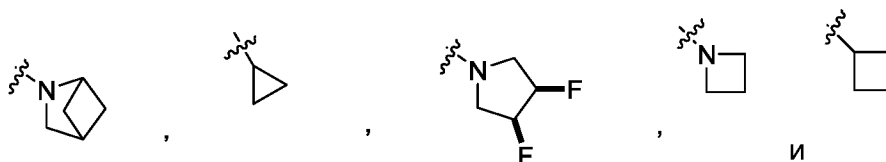
В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A выбран из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, азетидина, азепана, пиперазина, циклопропана, циклобутана, циклопентана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 3,6-дiazабицикло[3.2.1]октана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[с]пиррола, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2,5-дiazаспиро[3.4]октана, 6-азаспиро[2.5]октана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, морфолина, гексагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиррола и 2-азабицикло[2.1.1]гексана и необязательно замещен.

30

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A выбран из группы, состоящей из 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, азетидина, пирролидина, циклопропана, циклобутана, циклопентана и необязательно замещен.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A выбран из группы, состоящей из (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и необязательно замещен.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила,

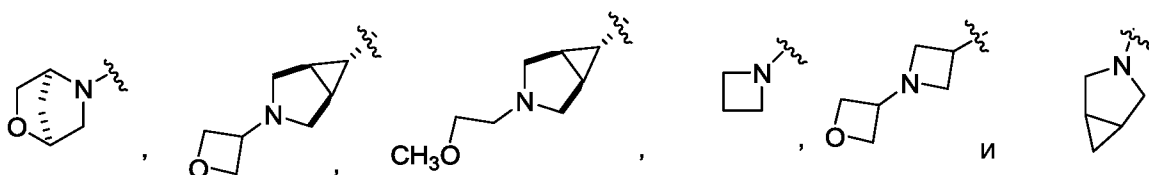


В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I Су выбран из группы, состоящей из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана, пиперидина, пирролидина, азетидина, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 9-азабицикло[4.2.1]нонана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, циклобутана, 2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,2-диоксида, 2-азабицикло[2.2.1]гептана, тетрагидро-2H-пирана, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана и необязательно замещен.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I Су выбран из группы, состоящей из азетидина, (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и необязательно замещен.

10 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I Су представляет собой 3-12-членный карбоцикл или С-связанный 3-12-членный гетероцикл, и X^2 представляет собой C(H).

15 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I Су выбран из группы, состоящей из



20

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I А представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} диалкиламино и необязательно замещен.

25 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I А представляет собой метил или этил.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела
30 воплощения любого другого воплощения формулы I-I Су представляет собой C_{1-6} алкил и необязательно замещен.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A необязательно замещен заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO₂, -SF₅, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ гетероалкила, -(L^A)₀₋₁-3-8-членного циклоалкила, -(L^A)₀₋₁-3-8-членного гетероциклоалкила, -(L^A)₀₋₁-5-6-членного гетероарила, -(L^A)₀₋₁-C₆ арила, где L^A выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(O)CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -N(H)CH₂-, -N(C₁₋₃ алкил)CH₂-, CH₂N(H)-, -CH₂N(C₁₋₃ алкил)-; где 3-8-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из пропана, бутана, пентана и гексана; где 3-8-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксепана, азетидина, пирролидина, пиперидина и азепана; где 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиразола, имидазола, тиофена, тиазола, оксазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина; где C₆ арил представляет собой фенил; и где R^A необязательно замещен заместителями R^{RA} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, -NH₂, -OH, -CN, -NO₂, =O, -SF₅, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ (галоген)алкил-C(=O)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-S(O)₀₋₂-, C₁₋₄ (галоген)алкил-N(H)S(O)₀₋₂-, C₁₋₄ (галоген)алкил-S(O)₀₋₂N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-C(=O)N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)O-, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино и C₁₋₄ диалкиламино.

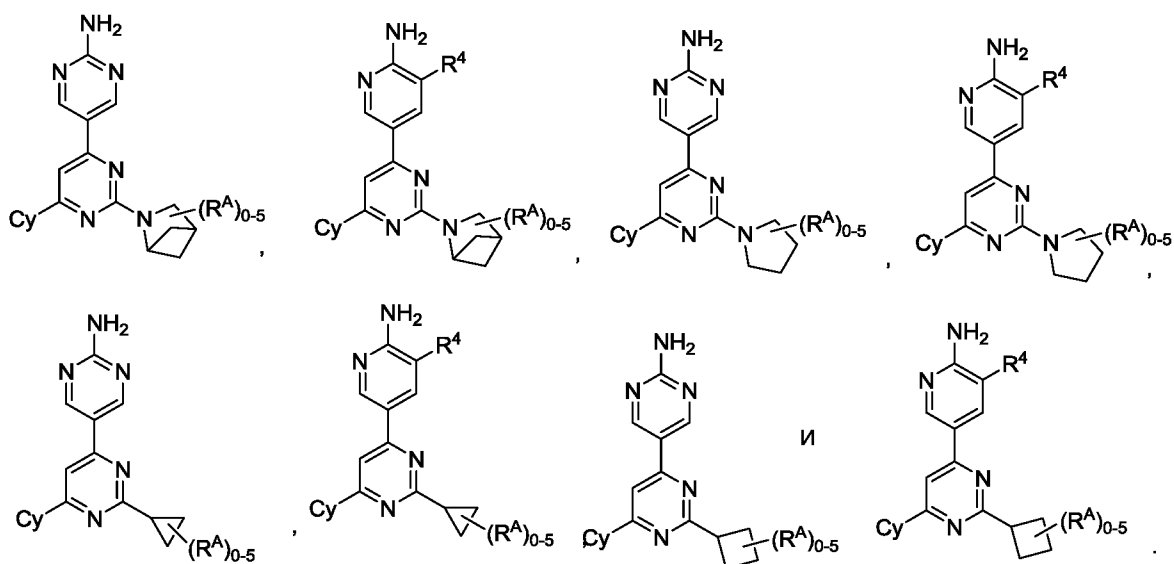
В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I Су необязательно замещен заместителями R^{Cy} в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO₂, -SF₅, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ гетероалкила, -(L^{Cy})₀₋₁-3-8-членного циклоалкила, -(L^{Cy})₀₋₁-3-8-членного гетероциклоалкила, -(L^{Cy})₀₋₁-5-6-членного гетероарила, -(L^{Cy})₀₋₁-C₆ арила, где L^{Cy} выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(O)CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -N(H)CH₂-, -N(C₁₋₃ алкил)CH₂-, CH₂N(H)-, -CH₂N(C₁₋₃ алкил)-; где 3-8-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из пропана, бутана, пентана и гексана; где 3-8-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксепана, азетидина, пирролидина,

пиперидина и азепана; где 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиразола, имидазола, тиафена, тиазола, оксазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина; где C_6 арил представляет собой фенил; и где R^{Cy} необязательно замещен заместителями R^{RCy} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино.

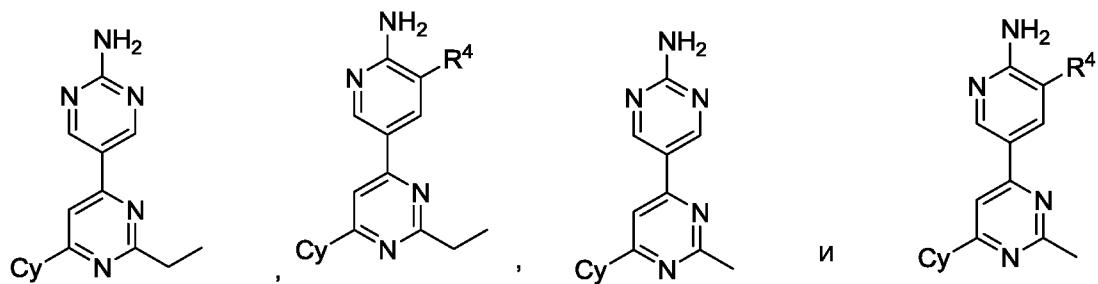
В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I R^{Cy} необязательно замещен заместителями R^{Cy} в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, OH, 2,3-дифторфен-1-ил- $C(=O)-$, 4-фторфен-1-ил- $C(=O)-$, 3-фторфен-1-ил- $C(=O)-$, 3,5-дифторфен-1-ил- $C(=O)-$, 3-фтор-4-метил-фен-1-ил- $C(=O)-$, 2,5-дифторфен-1-ил- $C(=O)-$, оксетана, оксетан-3-ила, тиазола, тиазол-2-ила, $-CH_3CH_2C(=O)-$, $CH_3C(=O)-$, CF_3CH_2- , $(HO)C(CH_3)_2CH_2-$, $CH_3OCH_2CH_2-$, $CH_3OC(CH_3)_2C(=O)-$, $CH_3OCH_2C(=O)-$, изопропила, этила и метила.

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I A необязательно замещен заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CH_3O- , CH_3 , циклопропилметила, CF_3 и бутила.

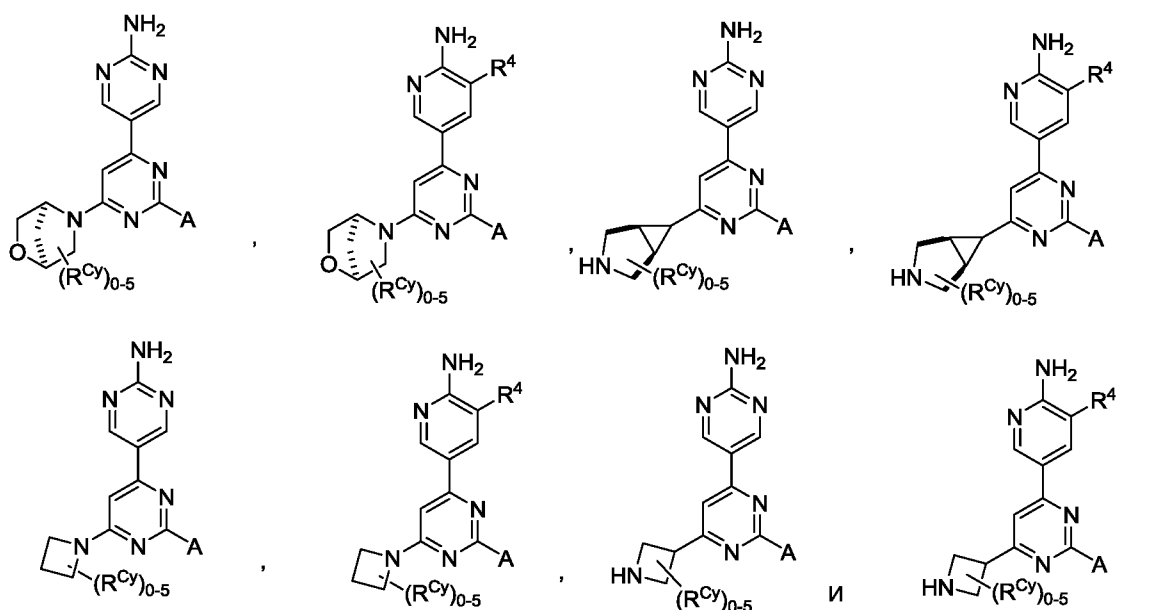
В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I соединение выбрано из субформулы, состоящей из:



В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела
 5 воплощения любого другого воплощения формулы I-I соединение выбрано из
 субформулы, состоящей из



10 В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела
 воплощения любого другого воплощения формулы I-I соединение выбрано из
 субформулы, состоящей из



где R^{Cy} , если он присутствует, замещает атом водорода, присоединенный к атому углерода или азота кольца Cy.

5

В одном воплощении формулы I-I или формулы I, либо в качестве раздела воплощения любого другого воплощения формулы I-I:

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из F, Cl, CN, атома водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

10 X^1 представляет собой $C-R^4$;

X^2 представляет собой N или CH;

R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арила и $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарила, и необязательно замещен, например, заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкила, $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарила, $-(L^A)_{0-1}-C_6$ арила, где L^A выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-N(H)CH_2-$, $-N(C_{1-3}$ алкил) CH_2- , $CH_2N(H)-$, $-CH_2N(C_{1-3}$ алкил)-; где 3-8-членного циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из пропана, бутана, пентана и гексана; где 3-8-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксепана, азетидина, пирролидина,

20

пиперидина и азепана; где 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиразола, имидазола, тиафена, тиазола, оксазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина; где C_6 арил представляет собой фенил; и где R^A необязательно замещен заместителями R^{RA} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино; и

A и Су независимо выбраны из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, азетидина, азепана, пиперазина, 7-азаспиро[3.5]нонана, 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[с]пиррола, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2,5-дiazаспиро[3.4]октана, 6-азаспиро[2.5]октана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, морфолина, гексагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиррола, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептана, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декана, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 9-азабицикло[4.2.1]нонана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, циклобутана, циклопропана, циклопентана, 2-тия-5-азабицикло[2.2.1]гептана 2,2-диоксида, 2-азабицикло[2.2.1]гептана, тетрагидро-2H-пирана, 8-азабицикло[3.2.1]октана и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана, и необязательно замещен, например, заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкила, $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкила, $-(L^A)_{0-1}$ -5-6-членного гетероарила, $-(L^A)_{0-1}$ - C_6 арила, где L^A выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-N(H)CH_2-$, $-N(C_{1-3}$ алкил) CH_2- , $CH_2N(H)-$, $-CH_2N(C_{1-3}$ алкил)-; где 3-8-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из пропана, бутана, пентана и гексана; где 3-8-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксепана, азетидина, пирролидина, пиперидина и азепана; где 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиразола, имидазола, тиафена, тиазола, оксазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина; где

С₆ арил представляет собой фенил; и где R^A необязательно замещен заместителями R^{RA} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, -NH₂, -OH, -CN, -NO₂, =O, -SF₅, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ (галоген)алкил-C(=O)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-S(O)₀₋₂-, C₁₋₄ (галоген)алкил-N(H)S(O)₀₋₂-
 5 , C₁₋₄ (галоген)алкил-S(O)₀₋₂N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-C(=O)N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-N(H)-C(=O)-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, C₁₋₄ (галоген)алкил-OC(=O)N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)O-, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино и C₁₋₄ диалкиламино.

10

В одном воплощении формулы I-I или формулы I соединение выбрано из группы соединений, приведенных в таблице 1.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены композиции,
 15 содержащие соединение формулы I-I или формулы I, как определено выше, или любого ее воплощения и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ
 20 ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы (ЦНС) или его части, где способ включает введение в нейрон ЦНС соединения формулы I-I или формулы I. В некоторых воплощениях изобретения введение в нейрон ЦНС осуществляют *in vitro*. В других воплощениях изобретения способ дополнительно включает пересадку или имплантацию
 25 нейрона ЦНС пациенту-человеку после введения средства. В другом воплощении изобретения нейрон ЦНС присутствует у пациента-человека. В других воплощениях изобретения введение в нейрон ЦНС включает введение соединения формулы I-I или формулы I в фармацевтически приемлемом носителе, разбавителе или эксципиенте. В другом воплощении изобретения
 30 введение в нейрон ЦНС осуществляют путем введения, выбранным из группы, состоящей из парентеральной, подкожной, внутривенной, интраперитонеальной, интрацеребральной, внутриочаговой, внутримышечной, внутриглазной, внутриартериальной, интерстициальной инфузии и имплантированного устройства для доставки. В другом воплощении изобретения способ

дополнительно включает введение одного или более дополнительных фармацевтических средств. В другом воплощении изобретения введение соединения формулы I-I или формулы I приводит в результате к снижению фосфорилирования c-Jun NH₂-терминальной киназы (JNK), активности JNK и/или экспрессии JNK. В другом воплощении изобретения введение соединения формулы I-I или формулы I приводит в результате к снижению фосфорилирования c-Jun, активности c-Jun и/или экспрессии c-Jun. В другом воплощении изобретения введение соединения формулы I-I или формулы I приводит в результате к снижению фосфорилирования p38, активности p38 и/или экспрессии p38. В других воплощениях изобретения введение соединения формулы I-I или формулы I ингибирует активность DLK. В некоторых воплощениях изобретения DLK ингибирована, по меньшей мере ингибирована или максимально ингибирована на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или более, либо на 100%.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы (ЦНС) у пациента, страдающего нейродегенеративным заболеванием или состоянием или обладающего риском его развития, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-I или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ уменьшения или предотвращения одного или более симптомов нейродегенеративного заболевания или состояния у пациента, страдающего им, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-I или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ снижения прогрессирования нейродегенеративного заболевания или состояния у пациента, страдающего им, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I-I или формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях изобретения

нейродегенеративное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, заболеваний Паркинсонизм-плюс, бокового амиотрофического склероза (БАС), ишемии, удара, внутримозгового кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, 5 невралгии тройничного нерва, невралгии языкоглоточного нерва, паралича Белла, тяжелой миастении, мышечной дистрофии, прогрессирующей мышечной атрофии, первичного латерального склероза (ПЛС), псевдобульбарного синдрома, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, синдромов межпозвоночного 10 диска, шейного спондилеза, поражений нервных сплетений, компрессионного синдрома верхней апертуры грудной клетки, периферических нейропатий, порфирии, множественной системной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, демиелинизирующих заболеваний, синдрома Гийена-Барре, 15 рассеянного склероза, болезни Шарко-Мари-Тута, прионной болезни, болезни Крейцфельда-Якоба, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (ГШШ), фатальной семейной бессонницы (ФСБ), губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, болезни Пика, эпилепсии, СПИД-комплекса деменции, повреждения нерва, вызванного воздействием токсических соединений, 20 выбранных из группы, состоящей из тяжелых металлов, промышленных растворителей, лекарственных средств и химиотерапевтических средств; повреждения нервной системы, вызванного физической, механической или химической травмой, глаукомы, решетчатой дистрофии, пигментного ретинита, возрастной макулярной дегенерации (ВМД), дегенерации фоторецепторов, 25 обусловленной влажной или сухой ВМД, другой дегенерации сетчатки, друзов глазного нерва, оптической нейропатии и неврита глазного нерва. В определенном воплощении изобретения нейродегенеративное заболевание или состояние у пациента выбрано из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза (БАС). В 30 определенном воплощении изобретения соединение формулы I-I или формулы I вводят в комбинации с одним или более дополнительных фармацевтических средств.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

А. Определения

При использовании в настоящем документе термин "алкил", сам по себе
5 или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, прямоцепочечный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий обозначенное число атомов углерода (то есть C_{1-8} означает от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и тому подобное. Термин "алкенил" относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или более двойных связей. Аналогично, термин "алкинил" относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или более тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают нормальные и разветвленные группы, включающие винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры. Термин "циклоалкил," "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к углеводородной кольцевой системе, имеющей указанное общее число кольцевых атомов (например, от 3 до 12 кольцевых атомов в 3-12-членном циклоалкиле или C_{3-12} циклоалкил), и полностью насыщенной или имеющей не более одной двойной связи между вершинами кольца для 3-5 членного циклоалкила, и насыщенной или имеющей не более одной двойной связи между вершинами кольца для циклоалкила из 6 или более членов. Моноциклическое или полициклическое кольцо может быть необязательно замещено одной или более групп оксо. При
25 использовании в настоящем документе "циклоалкил," "карбоциклический" или "карбоцикл" также подразумевают как относящиеся к полициклической (включая конденсированную бициклическую и мостиковую бициклическую, конденсированную и мостиковую полициклическую и спироциклическую) углеводородную кольцевую систему, такую как, например, бицикло[2.2.1]гептан, пинан, бицикло[2.2.2]октан, адамантан, норборнен, спироциклический C_{5-12} алкан и т.д. При использовании в настоящем документе термины "алкенил", "алкинил", "циклоалкил", "карбоцикл" и "карбоциклический" подразумевают как включающие их моно- и полигалогенированные варианты.

Термин "гетероалкил", сам по себе или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильный прямоцепочечный или разветвленный углеводородный радикал, состоящий из указанного числа атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из

5 O, N, Si и S, и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероатом (ы) O, N и S могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы. Гетероатом Si может быть помещен в любое положение гетероалкильной группы, включая положение, в котором алкильная группа присоединена к

10 остальной части молекулы. "Гетероалкил" может содержать вплоть до трех единиц ненасыщенности, а также включает моно- и полигалогенированные варианты или их комбинации. Примеры включают $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и –

15 $\text{CH}=\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Вплоть до двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Термин "гетероциклоалкил", "гетероциклический" или "гетероцикл" относится к насыщенному или частично ненасыщенному радикалу кольцевой

20 системы, имеющему указанное число общего числа указанных кольцевых атомов и содержащему от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, атом (ы) азота необязательно кватернизированы, в качестве кольцевых атомов (например, 3-12-членный гетероциклоалкил, который должен иметь от 3 до 12 кольцевых атомов и

25 включает по меньшей мере один гетероатом, который может быть также обозначен как C_{2-11} гетероциклоалкил). Если не указано иное, кольцевая система "гетероциклоалкил", "гетероциклическая" или "гетероцикл" может представлять собой моноциклическую или конденсированную, мостиковую или спироциклическую полициклическую (включая конденсированную бициклическую,

30 мостиковую бициклическую или спироциклическую) кольцевую систему. Моноциклическое или полициклическое кольцо может быть необязательно замещено одной или более групп оксо. Группа "гетероциклоалкил", "гетероциклическая" или "гетероцикл" может быть присоединена к остальной части молекулы посредством одного или более кольцевых атомов углерода или

гетероатомов. Неограничивающие примеры колец "гетероциклоалкил", "гетероциклическое" или "гетероцикл" включают пирролидин, пиперидин, N-метилпиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, пиримидин-
 5 2,4(1H,3H)-дион, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиюфен, хинуклидин, тропан, 2-азаспиро[3.3]гептан, (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1S,4S)-2-азабицикло[2.2.2]октан, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан и тому подобное.
 10 "Гетероциклоалкил," "гетероциклический" или "гетероцикл" может включать их моно- и полигалогенированные варианты.

Термин "алкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, образованный от алкана, примером которого
 15 является $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, и может быть разветвленным. В характерном случае алкильная (или алкиленовая) группа имеет от 1 до 24 атомов углерода, при этом в настоящем изобретении предпочтительны группы, имеющие 10 или менее атомов углерода. "Алкенилен" и "алкинилен" относятся к ненасыщенным формам "алкилена", имеющим двойные или тройные связи, соответственно. "Алкилен",
 20 "алкенилен" и "алкинилен" также подразумевают как включающие моно- и полигалогенированные варианты.

Термин "гетероалкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, насыщенный или ненасыщенный, либо
 25 полиненасыщенный, образованный от гетероалкила, примерами которого являются: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2-$ и $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$. Термин "гетероалкилен" также подразумевают как включающий моно- и полигалогенированные варианты.

30 Термин "алкоксилен", "аминоалкилен" и "тиоалкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, насыщенный или ненасыщенный, либо полиненасыщенный, образованный от алкокси, алкиламино и алкилтио соответственно, примером которого являются: $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ и $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$. Термин "алкоксилен",

“аминоалкилен” и “тиоалкилен” подразумевают как включающий моно- и полигалогенированные варианты.

Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" используют в их традиционном смысле и относят к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом кислорода ("окси"), аминогруппу ("амино") или тиогруппу, и он дополнительно включает их моно- и полигалогенированные варианты. Дополнительно для групп диалкиламино алкильные части могут быть одинаковыми или разными.

Термины "атом галогена" или "галоген", сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Дополнительно термины, такие как "галогеналкил", подразумевают как включающие моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "C₁₋₄ галогеналкил" подразумевают как включающий трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил, дифторметил и тому подобное. Термин "(галоген)алкил" при использовании в настоящем документе включают необязательно галогенированный алкил. Таким образом, термин "(галоген)алкил" включает и алкил, и галогеналкил (например, моногалогеналкил и полигалогеналкил).

Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенное, в характерном случае ароматическое, углеводородное кольцо, которое может представлять собой одно кольцо или множественные кольца (вплоть до трех колец), конденсированные вместе. Термин "гетероарил" относится к арильному кольцу (кольцам), содержащему от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом (ы) азота необязательно кватернизирован. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы посредством гетероатома. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и дифенил, тогда как неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиазинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил,

изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и тому подобное. Необязательные заместители для каждого из вышеуказанных арильных и гетероарильных кольцевых систем могут быть выбраны из группы приемлемых заместителей, дополнительно описанных ниже.

Приведенные выше термины (например, "алкил", "арил" и "гетероарил") в некоторых воплощениях изобретения включают как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Предпочтительные заместители для каждого типа радикала приведены ниже.

Заместители для алкильных радикалов (включая группы, часто называемые алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил и циклоалкил) могут представлять собой разнообразные группы, включающие без ограничений: -галоген, =O, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -NR'''C(NR'R'')=N-CN, -NR'''C(NR'R'')=NOR', -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -NR'''S(O)₂NR'R'', -CN, -NO₂, -(CH₂)₁₋₄-OR', -(CH₂)₁₋₄-NR'R'', -(CH₂)₁₋₄-SR', -(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R''', -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R', -(CH₂)₁₋₄-C(O)R', -(CH₂)₁₋₄-CO₂R', -(CH₂)₁₋₄-CONR'R'', где их число находится в диапазоне от (2m'+1), где m' представляет собой общее число атомов углерода в таком радикале. R', R'' и R''', каждый независимо, относятся к группам, включающим среди прочего, атом водорода, незамещенный C₁₋₆ алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 атомами галогена, незамещенный C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси- или C₁₋₆ тиоалкоксигруппы, либо незамещенные арил-C₁₋₄ алкильные группы, незамещенный гетероарил, замещенный гетероарил. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, -NR'R'' подразумевают как включающий 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Другие заместители для алкильных радикалов, включающих гетероалкил, алкилен, включают, например, =O, =NR', =N-OR', =N-CN, =NH, где R' включает

заместители, как описано выше. Когда заместитель для алкильных радикалов (включая группы, часто называемые алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил и циклоалкил) содержит алкиленовый, алкениленовый, алкиниленовый линкер (например, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$ для алкилена), алкиленовый линкер также включает

5 галогенированные варианты. Например, линкер $-(CH_2)_{1-4}-$ при использовании в качестве части заместителя подразумевают как включающий дифторметилен, 1,2-дифторэтилен и т.д.

Аналогично заместители для арильных и гетероарильных групп

10 разнообразны и, как правило, выбраны из группы, включающей без ограничений - галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NHC(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NHC(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, перфтор- C_{1-4} алкокси, и перфтор- C_{1-4} алкил, $-(CH_2)_{1-4}-OR'$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, $-(CH_2)_{1-4}-SR'$, $-(CH_2)_{1-4}-SiR'R''R'''$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R'$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R'$, $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R'$, $-(CH_2)_{1-4}-CONR'R''$, где их число находится в диапазоне от нуля до общего числа открытых валентностей на ароматической кольцевой системе; и где R' , R'' и R''' независимо

15 выбраны из атома водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, незамещенного арила и гетероарила, (незамещенный арил)- C_{1-4} алкила и незамещенного арилокси- C_{1-4} алкила. Другие подходящие заместители включают каждый из описанных выше заместителей арила, присоединенных к кольцевому атому посредством алкиленовой связи из 1-4 атомов углерода. Когда заместитель для арильной или гетероарильной группы содержит алкиленовый, алкениленовый, алкиниленовый линкер (например, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$ для алкилена),

20 алкиленовый линкер также включает галогенированные варианты. Например, линкер $-(CH_2)_{1-4}-$ при использовании как части заместителя подразумевают как включающий дифторметилен, 1,2-дифторэтилен и т.д.

При использовании в настоящем документе термин "гетероатом"

30 подразумевают как включающий атом кислорода (O), азота (N), серы (S) и кремния (Si).

При использовании в настоящем документе термин "С-связанный" означает, что группа, описанная этим термином, присоединена к остальной части молекулы посредством кольцевого атома углерода.

- 5 При использовании в настоящем документе термин "N-связанный" означает, что группа, описанная этим термином, присоединена к остальной части молекулы посредством кольцевого атома азота.

- 10 При использовании в настоящем документе термин "хиральный" относится к молекулам, обладающим свойством неналагаемости партнера зеркального отображения, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, налагаемым на партнера их зеркального отображения.

- 15 При использовании в настоящем документе термин "стереоизомеры" относится к соединениям, имеющим идентичный химический состав, но различающимся по расположению атомов или групп в пространстве.

- 20 При использовании в настоящем документе волнистая линия "", пересекающая связь во фрагменте химической структуры, указывает на точку присоединения связи, которую пересекает волнистая линия во фрагменте химической структуры, к остальной части молекулы или структурной формулы.

- 25 При использовании в настоящем документе представление группы (например, X^d) в скобках после числового диапазона в нижнем индексе (например, $(X^d)_{0-2}$) означает, что эта группа может иметь число встречаемости, обозначенное числовым диапазоном. Например, $(X^d)_{0-1}$ означает, что группа X^d может отсутствовать или встретиться один раз.

- 30 "Диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, и одна молекула которого не являются зеркальным отображением другой. Диастереомеры имеют различные физические свойства, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционные способности. Смеси диастереомеров можно разделять

аналитическими методами высокого разрешения, такими как электрофорез и хроматография.

5 "Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, представляющие собой не налагаемые друг на друга зеркальные отображения друг друга.

Сtereoхимические определения и правила, используемые в данном документе, в целом следуют кн. S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of
10 Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. и Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Подразумевают, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению,
15 включающие без ограничений диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, то есть они могут обладать способностью к вращению плоскости плоско-поляризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы
20 D и L или R и S используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). Префиксы d и l или (+) и (-) используют для обозначения знака вращения плоско-поляризованного света соединением, где (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Для данной
25 химической структуры эти стереоизомеры идентичны за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. Конкретный стереоизомер может быть также назван энантиомером, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесью энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом, который может образоваться, где при химической
30 реакции или процессе отсутствовала стереоселективность или стереоспецифичность. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных соединений, не обладающей оптической активностью.

При использовании в настоящем документе термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам различных энергий, которые являются взаимно превращаемыми посредством низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная и имино-енаминная изомеризации. Таутомеры валентности включают взаимные превращения посредством реорганизации некоторых из электронов связи.

В структурах, представленных в настоящем документе, где стереохимия какого-либо конкретного хирального атома не указана, все стереоизомеры рассмотрены и включены как соединения по изобретению. Данный стереоизомер указан и определен в случаях, где стереохимия указана сплошным клином или пунктирной линией, представляющими конкретную конфигурацию. Если не указано иное, использование сплошных клиньев или пунктирных линий подразумевает относительную стереохимию.

При использовании в настоящем документе термин "сольват" относится к ассоциации или комплексу одной или более молекул растворителя и соединения по изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают без ограничений воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекула растворителя представляет собой молекулу воды.

При использовании в настоящем документе термин "защитная группа" относится к заместителю, который обычно используют, чтобы блокировать или защитить конкретную функциональную группу на соединении. Например, "амино-защитная группа" представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает функциональную группу амина в соединении. Подходящие амино-защитные группы включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Подобным образом, "гидрокси-защитная группа" относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает функциональную группу гидрокси. Подходящие защитные группы

включают ацетил и силил. "Карбокси-защитная группа" относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает функциональную группу карбокси. Общепринятые карбокси-защитные группы включают фенилсульфонилэтил, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(пара-толуолсульфонил)этил, 2-(пара-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)-этил, нитроэтил и тому подобное. Общее описание защитных групп и их использования см. в кн. P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006.

10

При использовании в настоящем документе, термин "млекопитающее" включает без ограничений людей, мышей, крыс, морских свинок, обезьян, собак, кошек, лошадей, коров, свиней и овец.

15

При использовании в настоящем документе термин "соли" подразумевают как включающий соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями (например, соли, являющиеся фармацевтически приемлемыми) в зависимости от конкретных заместителей, находящихся на соединениях, раскрытых в настоящем документе. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, соли присоединения основания могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, образованных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, двухвалентного железа, лития, магния, марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и тому подобное. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включающих замещенные амины, циклические амины, природные амины и тому подобное, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин,

20

25

30

пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и тому подобное. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены

5 путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образованные из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, азотная, уголекислота,

10 моногидроуглекислота, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодисто-водородная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, образованные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, пробковая, фумаровая, миндальная, фталевая,

15 бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и тому подобное (см., например, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

20 Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат и основные, и кислые функциональные группы, которые позволяют преобразовывать соединения либо в соли присоединения основания, либо в соли присоединения кислоты.

25 Нейтральные формы соединений могут быть регенерированы путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным путем. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном для целей настоящего

30 изобретения соли эквивалентны исходной форме соединения.

В дополнение к солевым формам в настоящем изобретении предложены соединения, которые находятся в форме пролекарства. При использовании в настоящем документе термин "пролекарство" относится к тем соединениям,

которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в окружающей среде *ex vivo*.

- 5 Например, пролекарства могут медленно преобразовываться в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар чрескожного пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

- 10 Пролекарства по изобретению включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, из двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно соединена посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксид- или карбоновокислотной группой соединения по настоящему изобретению. Аминокислотные остатки включают без ограничений 20 природных аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также включают фосфосерин, фосфотреонин, фосфотирозин, 4-гидроксипролин, гидроксизин, десмозин, изодесмозин, гамма-карбоксиглутамат, гиппуровую кислоту, октагидроиндол-2-карбоновую кислоту, статин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, пеницилламин, орнитин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, метилаланин, 20 пара-бензоилфенилаланин, фенилглицин, пропаргилглицин, саркозин, метионинсульфон и трет-бутилглицин.

- Дополнительные типы пролекарств также охвачены изобретением. 25 Например, свободная карбоксильная группа соединения по изобретению может быть дериватизирована в виде амида или алкилэфира. В качестве другого примера соединения по данному изобретению, содержащие свободные гидроксигруппы, могут быть дериватизированы в виде пролекарств путем преобразования гидроксигруппы в группу, такую как, без ограничений, 30 фосфатноэфирная, гемисукцинатная, диметиламиноацетатная или фосфорилоксиметилкарбонильная группа, как описано в статье Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115. В изобретение также включены карбаматные пролекарства гидроксид- и аминогрупп, а также карбонатные

пролекарства, сложные эфиры сульфонаты и сложные эфиры сульфаты гидроксигрупп. Дериватизация гидроксигрупп в виде (ацилокси)метилowych и (ацилокси)этиловых эфиров, где ацильная группа может представлять собой сложный алкилэфир, необязательно замещенный группами, включающими без
 5 ограничений сложноэфирные, аминные и карбоново-кислотные функциональные группы, или соединение, где ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как описано выше, также охвачены изобретением. Пролекарства этого типа описаны в статье J. Med. Chem., (1996), 39:10. Более конкретные примеры включают замещение атома водорода спиртовой группы группой, такой
 10 как (C₁₋₆)алканоилоксиметил, 1-((C₁₋₆)алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C₁₋₆)алканоилокси)этил, (C₁₋₆)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C₁₋₆)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C₁₋₆)алканоил, альфа-амино(C₁₋₄)алканоил, арилацил и альфа-аминоацил, либо альфа-аминоацил-альфа-аминоацил, где каждая альфа-аминоацильная группа независимо выбрана из
 15 природных L-аминокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)алкил)₂ или гликозила (радикала, образующегося в результате удаления гидроксильной группы полуацеталевой формы углевода).

Дополнительные примеры пролекарственных производных см., например,
 20 в документах: а) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-
 25 38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); и е) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), каждый из которых конкретно включен в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительно в настоящем изобретении предложены метаболиты
 30 соединений по изобретению. При использовании в настоящем документе "метаболит" относится к продукту, образующемуся посредством метаболизма указанного соединения или его соли в организме. Такие продукты могут образоваться в результате, например, окисления, восстановления, гидролиза,

амидирования, дезамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментативного расщепления введенного соединения и тому подобного.

5 Продукты метаболизма в характерном случае идентифицируют путем
получения радиоактивно меченого (например, ^{14}C или ^3H) изотопа соединения по
изобретению, введения его парентерально в обнаружимой дозе (например, более
чем приблизительно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская
свинка, обезьяна, или человеку с предоставлением достаточного времени для
10 прохождения метаболизма (в характерном случае приблизительно от 30 секунд
до 30 часов) и выделения продуктов его преобразования из мочи, крови или
других биологических образцов. Эти продукты легко выделяются, поскольку они
являются мечеными (другие выделяют с использованием антител, способных к
связыванию эпитопов, сохраняющихся в метаболите). Структуры метаболитов
определяют традиционным путем, например, с помощью анализа масс-спектра
15 (МС), жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ/МС) или ядерного
магнитного резонанса. Как правило, анализ метаболитов осуществляют таким же
путем, как при традиционных исследованиях метаболизма лекарственных
средств, хорошо известных специалистам в данной области техники. Продукты
метаболизма, если они иначе не обнаруживаются *in vivo*, полезны при
20 диагностических анализах для терапевтического дозирования соединений по
изобретению.

 Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать
как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая
25 гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны
несольватированным формам и подразумеваются как включенные в пределы
объема настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему
изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных
форм. Как правило, все физические формы эквивалентны для применений,
30 рассматриваемых настоящим изобретением, и подразумеваются как
находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

 Некоторые соединения по настоящему изобретению обладают
асимметрическими атомами углерода (оптическими центрами) или двойными

связями; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) подразумевают как включенные в объем настоящего изобретения.

5 Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные соотношения атомных изотопов в одном или более атомов, из которых состоят такие соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченые варианты по настоящему изобретению, которые идентичны перечисленным в настоящем документе за исключением того факта,

10 что один или более атомов замещен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе для этого атома. Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано, рассматривают в пределах объема соединений по изобретению и их применений. Иллюстративные

15 изотопы, которые можно вводить в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Некоторые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению (например, меченые ^3H или ^{14}C) полезны при анализах тканевого распределения

20 соединения и/или субстрата. Мечение изотопами тритием (^3H) и углеродом-14 (^{14}C) полезно в связи с простотой их получения и возможностью обнаружения. Дополнительное замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^2H), может дать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличенное время

25 полувыведения *in vivo* или сниженные потребности в дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопы, испускающие позитроны, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , полезны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) по изучению занятости рецепторов субстратом. Изотопно-меченые соединения по настоящему

30 изобретению в целом могут быть получены путем выполнения методик, аналогичных методикам, раскрытым на схемах и/или в примерах, приведенных в данном документе ниже, путем замещения не меченого изотопом реагента изотопно-меченым реагентом.

Термины "лечить" и "лечение" относятся и к терапевтическому лечению, и/или к профилактическим или превентивным мерам, где цель состоит в предотвращении или замедлении (уменьшении) нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как, например, развитие или распространение рака. Для целей данного изобретения полезные или желательные клинические результаты включают без ограничения облегчение симптомов, понижение степени заболевания или расстройства, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания или расстройства, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния или расстройства и ремиссию (либо частичную, либо полную), обнаружимые или не обнаружимые. "Лечение" может также означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие получения пациентом лечения. Нуждающиеся в лечении включают как тех, кто уже страдает состоянием или расстройством, так и тех, кто имеет склонность к состоянию или расстройству, или тех, у кого следует предотвращать состояние или расстройство.

Выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства или (iii) предотвращает или задерживает появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, раскрытого в настоящем документе. В некоторых воплощениях изобретения терапевтически эффективное количество представляет собой количество химического соединения, раскрытого в настоящем документе, достаточное для значительного уменьшения или отсрочки гибели нейронов.

Термин "введение" при использовании в настоящем документе относится к приведению в контакт нейрона или его части с соединением, раскрытым в данном документе. Этот термин включает введение соединения субъекту (например, пациенту, млекопитающему), у которого присутствует нейрон или его часть, а

также внесение ингибитора в среду, в которой культивируют нейрон или его часть.

Термин “пациент” при использовании в настоящем документе относится к любому млекопитающему, включая людей, высших приматов, отличающихся от человека, грызунов, домашних и сельскохозяйственных животных, таких как коровы, лошади, собаки и кошки. В одном воплощении изобретения пациент представляет собой пациента-человека.

Термин “биодоступность” относится к системной доступности (то есть на уровне крови/плазмы) данного количества лекарственного средства, введенного пациенту. Биодоступность является абсолютным термином, указывающим на измерение обоих показателей, времени (скорости) и общего количества (степени) лекарственного средства, достигающего общего кровообращения из введенной дозируемой формы.

Выражения “предотвращение дегенерации аксона”, “предотвращение дегенерации нейрона”, “предотвращение дегенерации нейрона ЦНС”, “ингибирование дегенерации аксона”, “ингибирование дегенерации нейрона”, “ингибирование дегенерации нейрона ЦНС” при использовании в настоящем документе включает: (i) способность к ингибированию или предотвращению дегенерации аксона или нейрона у пациентов, у которых диагностировано нейродегенеративное заболевание или риск развития нейродегенеративного заболевания, и (ii) способность к ингибированию или предотвращению дальнейшей дегенерации аксона или нейрона у пациентов, уже страдающих нейродегенеративным заболеванием или имеющих его симптомы. Предотвращение дегенерации аксона или нейрона включает уменьшение или ингибирование дегенерации аксона или нейрона, которое может характеризоваться полным или частичным ингибированием дегенерации аксона или нейрона. Это можно оценить, например, с помощью анализа неврологической функции. Перечисленные выше термины также включают способы *in vitro* и *ex vivo*. Кроме того, выражения “предотвращение дегенерации нейрона” и “ингибирование дегенерации нейрона” в раскрытии такого ингибирования в отношении целого нейрона или его части, такой как тело

нейрона, аксоны и дендриты. Введение одного или более средств, как раскрыто в настоящем документе, может привести в результате к уменьшению по меньшей мере на 10% (например, к уменьшению по меньшей мере на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или даже на 100%) одного или более симптомов расстройства нервной системы, состояния нервной системы, вторичного по отношению к заболеванию, состоянию или терапии, обладающим основным действием вне нервной системы; повреждения нервной системы, вызванного физической, механической или химической травмой, боли; и нейродегенерации, относящейся к глазу; потери памяти; или психиатрического расстройства (например, треморов, замедления движений, атаксии, потери равновесия, депрессии, сниженной когнитивной функции, кратковременной потери памяти, долговременной потери памяти, спутанности мыслей, изменений личности, языковых затруднений, потери сенсорного восприятия, чувствительности к прикосновению, онемения в конечностях, мышечной слабости, мышечного паралича, мышечных судорог, мышечных спазмов, значительных изменений в привычках питания, избыточного страха или волнения, бессонницы, бреда, галлюцинаций, утомляемости, боли в спине, боли в грудной клетке, проблем пищеварения, головной боли, повышенной частоты сердечных сокращений, головокружения, расфокусированного зрения, затененных или отсутствующих полей зрения, метаморфопсии, ухудшения цветового зрения, сниженного восстановления зрительной функции после воздействия яркого света и потери ощущения зрительного контраста) у субъекта или популяции по сравнению с контрольным субъектом или популяцией, которые не получают одно или более средств, раскрытых в настоящем документе.

Введение одного или более средств, как раскрыто в настоящем документе, может привести в результате к уменьшению по меньшей мере на 10% (например, к уменьшению по меньшей мере на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или даже на 100%) числа нейронов (или тел нейронов, их аксонов или дендритов), дегенерирующих в популяции нейронов или у субъекта по сравнению с числом нейронов (или тел нейронов, их аксонов или дендритов), дегенерирующих в популяции нейронов или у субъекта, которому не вводят одно или более средств, раскрытых в настоящем документе. Введение одного или более средств, как раскрыто в настоящем документе, может привести в результате к уменьшению по меньшей

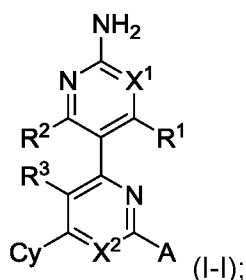
мере на 10% (например, к уменьшению по меньшей мере на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или даже на 100%) вероятности развития расстройства нервной системы; состояния нервной системы, вторичного по отношению к заболеванию, состоянию или терапии, обладающим основным действием вне нервной системы; повреждения нервной системы, вызванного физической, механической или химической травмой, боли; и нейродегенерации, относящейся к глазу; потери памяти; или психиатрического расстройства у субъекта или в популяции субъектов по сравнению с контрольными субъектом или популяцией, не леченными одним или более соединений, раскрытых в настоящем документе.

Термин "нейрон" при использовании в настоящем документе означает клетки нервной системы, включающие центральное тело клетки или сому и два типа удлинений или выпячиваний: дендриты, посредством которых, как правило, большинство сигналов нейронов передается к клеточному телу, и аксоны, посредством которых, как правило, большинство сигналов нейронов передается от клеточного тела к эффекторным клеткам, таким как целевые нейроны или мышцы. Нейроны могут передавать информацию от тканей и органов в центральную нервную систему (афферентные или сенсорные нейроны) и передавать сигналы от центральной нервной системы к эффекторным клеткам (эфферентные или моторные нейроны). Другие нейроны, обозначаемые как ассоциативные нейроны, соединяют нейроны с центральной нервной системой (головным мозгом и столбом спинного мозга). Некоторые конкретные примеры типов нейронов, которые можно подвергать лечению согласно изобретению, включают мозжечковые шаровые нейроны, нейроны спинномозгового ганглия и кортикальные нейроны.

В. Соединения

В одном аспекте в настоящем изобретении предложены новые соединения.

В первом воплощении (Воплощение 0; сокращено как "Е0" (Embodiment 0)) настоящего изобретения предложены соединения формулы I-I:



или их соли, где

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, Cl, Br, I, C_{1-6}

5 алкил или C_{1-6} галогеналкил;

X^1 представляет собой N или $C-R^4$, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, I, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арила, $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарила, где L^1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $=O$, и L^2 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(H)-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $-S-$, $=O$, C_{1-4} алкилена, C_{1-4} алкенилена, C_{1-4} алкинилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиаалкилена и C_{1-4} гетероалкилена, и где R^4 необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{R4} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-5-членного циклоалкила, 3-5-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} диалкиламино, C_{1-6} алкилтио, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$ и $-SF_5$;

или R^1 и R^4 , взятые вместе, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил;

X^2 представляет собой N или CH;

20 A выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} диалкиламино, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где A необязательно замещен заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкила, $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -членного гетероарила, $-(L^A)_{0-1}-C_6$ арила, $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$, $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$, $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$, $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$, $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ и $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$, где L^A

выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоксилена, C_{1-4} тиоалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{R1a} и R^{R1b} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{R1c} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y^1 представляет собой O или S, и где R^A необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{RA} , выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино; и

Су выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где Су необязательно замещен на атоме углерода или гетероатомах заместителями R^{Cy} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенила, $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$, $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ и $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$, где L^{Cy} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоксилена, C_{1-4} тиоалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{RCa} и R^{RCb} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{RCc} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного

гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y^1 представляет собой O или S, и где R^{Cy} необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями $R^{R^{Cy}}$ в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-O^-$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкил-
 5 $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4}
 10 алкиламино и C_{1-4} диалкиламино.

В другом воплощении таких соединений (Воплощение 1; сокращенное как “E1”) в изобретении предложены соединения формулы I:



или их соли, где

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

20 X^1 представляет собой N или $C-R^4$, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, I, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арила, $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарила, где L^1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $=O$, и L^2 выбран из группы,
 25 состоящей из $-O-$, $-N(H)-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $-S-$, $=O$, C_{1-4} алкилена, C_{1-4} алкенилена, C_{1-4} алкинилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиоалкилена и C_{1-4} гетероалкилена, и где R^4 необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{R^4} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-5-членного циклоалкила, 3-5-членного

гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} диалкиламино, C_{1-6} алкилтио, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$ и $-SF_5$;

X^2 представляет собой N или CH;

A выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} диалкиламино, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, где A необязательно замещен заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкила, $-(L^A)_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкила, $-(L^A)_{0-1}$ -5-6-членного гетероарила, $-(L^A)_{0-1}$ - C_6 арила, $-(L^A)_{0-1}$ - $NR^{R1a}R^{R1b}$, $-(L^A)_{0-1}$ - OR^{R1a} , $-(L^A)_{0-1}$ - SR^{R1a} , $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$, $-(L^A)_{0-1}$ - $OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}$ - $C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$, $-(L^A)_{0-1}$ - $C(=O)OR^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}$ - $OC(=O)R^{R1a}$, $-(L^A)_{0-1}$ - $P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}R^{R1c}$, $-(L^A)_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$, $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ и $-(L^A)_{0-1}$ - $N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$, где L^A выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоксилена, C_{1-4} тиоалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{R1a} и R^{R1b} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{R1c} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y^1 представляет собой O или S, и где R^A необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{RA} , выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино; и

Sy выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-12-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклоалкила, где Sy необязательно замещен на атоме углерода или гетероатомах заместителями R^{Cy} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8}

галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного циклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3-8-членного гетероциклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5-6-членного гетероарила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ -фенила, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $NR^{RCa}R^{RCb}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - OR^{RCa} , $-(L^{Cy})_{0-1}$ - SR^{RCa} , $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)OR^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)R^{RCa}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}R^{RCc}$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$, $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ и $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$, где L^{Cy} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкилена, C_{1-4} гетероалкилена, C_{1-4} алкоксилена, C_{1-4} аминоалкилена, C_{1-4} тиаалкилена, C_{2-4} алкенилена и C_{2-4} алкинилена; где R^{RCa} и R^{RCb} независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-8-членного гетероциклоалкила; R^{RCc} выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, 3-8-членного циклоалкила, фенила, бензила, 5-6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклоалкила; Y^1 представляет собой O или S, и где R^{Cy} необязательно замещен на атомах углерода и гетероатомах заместителями R^{RCy} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино.

Дополнительные воплощения (Е) первого воплощения соединений по изобретению описаны ниже.

Е2. Соединение согласно Е0 или Е1, где либо А, либо Су представляет собой полициклический карбоцикл или полициклический гетероцикл.

Е3. Соединение согласно Е0, Е1 или Е2, где X^1 представляет собой N.

Е4. Соединение согласно Е0, Е1 или Е2, где X^1 представляет собой $C-R^4$.

E5. Соединение согласно E0, E1, E2, E3 или E4, где X^2 представляет собой N.

5 E6. Соединение согласно E0, E1, E2, E3 или E4, где X^2 представляет собой C(H).

E7. Соединение согласно E0, E1, E2, E4, E5 или E6, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(L^2)_{0-1}-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ алкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкила, $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ гетероалкила, $-(L^2)_{0-1}-6-10$ -членного арила и $-(L^2)_{0-1}-5-10$ -членного гетероарила и
10 обязательно замещен.

E8. Соединение согласно E0, E1, E2, E4, E5, E6 или E7, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, C_{3-8} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(O)-C_{3-8}$ циклоалкила, $-(O)-3-7$ -членного гетероциклоалкила, $-(O)-C_{1-6}$ алкила и $-(O)-C_{1-6}$ галогеналкила и
15 обязательно замещен.

E9. Соединение согласно E0, E1, E2, E4, E5, E6, E7 или E8, где R^4 выбран из группы, состоящей из метокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси, изобutoкси, трет-
20 бutoкси, циклопропокси, циклобutoкси, цикlopентокси, метила, монофторметила, дифторметила, трифторметила, циклопропила, циклобутила и цикlopентила.

E10. Соединение согласно E0, E1, E2, E4, E5, E6 или E7, где R^4 выбран из группы, состоящей из $(L^2)_{0-1}$ -фенила, $-(L^2)_{0-1}$ -пиридила, $-(L^2)_{0-1}$ -пиримидинила, $-(L^2)_{0-1}$ -пиразинила, $-(L^2)_{0-1}$ -пиридазинила, $-(L^2)_{0-1}$ -пирропила, $-(L^2)_{0-1}$ -пиразолила, $-(L^2)_{0-1}$ -имидазолила, $-(L^2)_{0-1}$ -тиенила, $-(L^2)_{0-1}$ -тиазолила и $-(L^2)_{0-1}$ -тиадиазолила, $-(L^2)_{0-1}$ -триазолила, $-(L^2)_{0-1}$ -оксазолила, $-(L^2)_{0-1}$ -оксадиазолила, $-(L^2)_{0-1}$ -фуранила и
30 обязательно замещен.

E11. Соединение согласно E0, E1, E2, E4, E5, E6, E7 или E10, где R^4 выбран из группы, состоящей из $-(L^2)_{0-1}$ -фенила и $-(L^2)_{0-1}$ -пиридинила и
необязательно замещен.

E12. Соединение согласно E0, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E10 или E11, где R⁴ представляет собой –OC(H)(CH₃)-фенил, где фенильное кольцо обязательно замещено.

5

E13. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11 или E12, где R¹, R² и R³, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из F, Cl, CN, атома водорода, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

10

E14. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12 или E13, где R¹, R² и R³ каждый представляет собой атом водорода.

15

E15. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 или E14, где A и Су независимо выбраны из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, азетидина, азепана, пиперазина, 7-азаспиро[3.5]нонана, 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[с]пиррола, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2,5-дiazаспиро[3.4]октана, 6-азаспиро[2.5]октана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, морфолина, гексагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиррола, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептана, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декана, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 9-азабицикло[4.2.1]нонана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, циклобутана, циклопропана, циклопентана, 2-тия-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,2-диоксида, 2-азабицикло[2.2.1]гептана, тетрагидро-2H-пирана, 8-азабицикло[3.2.1]октана и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана и обязательно замещен.

20

25

30

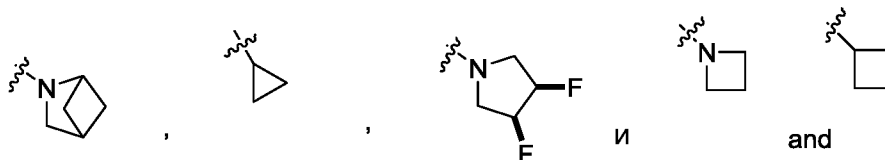
E16. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14 или E15, где A выбран из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, азетидина, азепана, пиперазина, циклопропана, циклобутана, циклопентана, 7-азаспиро[3.5]нонана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 3,6-дiazабицикло[3.2.1]октана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[с]пиррола, 2-азаспиро[3.3]гептана, 2,5-дiazаспиро[3.4]октана, 6-азаспиро[2.5]октана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана,

морфолина, гексагидро-2H-фуоро[3,2-с]пиррола и 2-азабицикло[2.1.1]гексана и необязательно замещен.

E17. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15 или E16, где A выбран из группы, состоящей из 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, азетидина, пирролидина, циклопропана, циклобутана, циклопентана и необязательно замещен.

E18. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16 или E17, где A выбран из группы, состоящей из (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и необязательно замещен.

E19. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 или E14, где A выбран из группы, состоящей из метила, этила,

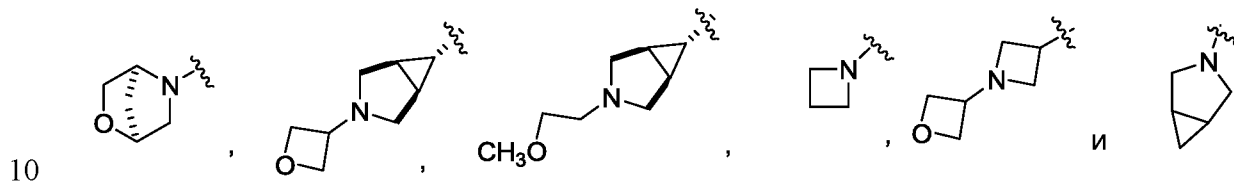


E20. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18 или E19, где Су выбран из группы, состоящей из 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана, пиперидина, пирролидина, азетидина, 2-азатрицикло[3.3.1.1-3,7]декана, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, 2-азабицикло[2.1.1]гексана, 9-азабицикло[4.2.1]нонана, 9-азабицикло[3.3.1]нонана, циклобутана, 2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептана, 2,2-диоксида, 2-азабицикло[2.2.1]гептана, тетрагидро-2H-пирана, 8-азабицикло[3.2.1]октана, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана и необязательно замещен.

E21. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19 или E20, где Су выбран из группы,

состоящей из азетидина, (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, (1R,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексана, 3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексана, (1S,4S)-2,5-
 5 диазабицикло[2.2.1]гептана и (1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана и необязательно замещен.

E22. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 или E14, где Су выбран из группы, состоящей из



E23. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 или E14, где А представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ диалкиламино и
 15 необязательно замещен.

E24. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 или E14, где А представляет собой метил или этил.

20 E25. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13 или E14, где Су представляет собой C₁₋₆ алкил и необязательно замещен.

25 E26. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18 или E23, где А необязательно замещен заместителями R^A в количестве от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, -OH, -CN, -NO₂, -SF₅, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ гетероалкила, -(L^A)₀₋₁-3-8-членного циклоалкила, -(L^A)₀₋₁-3-8-членного гетероциклоалкила, -(L^A)₀₋₁-5-6-членного гетероарила, -(L^A)₀₋₁-C₆ арила, где L^A выбран из группы, состоящей
 30 из -C(O)-, -C(O)CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -N(H)CH₂-, -N(C₁₋₃ алкил)CH₂-, CH₂N(H)-, -CH₂N(C₁₋₃ алкил)-; где 3-8-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из пропана, бутана, пентана и гексана; где 3-8-

членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксепана, азетидина, пирролидина, пиперидина и азепана; где 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиразола, имидазола, тиофена, тиазола, оксазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина; где C_6 арил представляет собой фенил; и где R^A необязательно замещен заместителями R^{RA} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)O-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)O-$, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино и C_{1-4} диалкиламино.

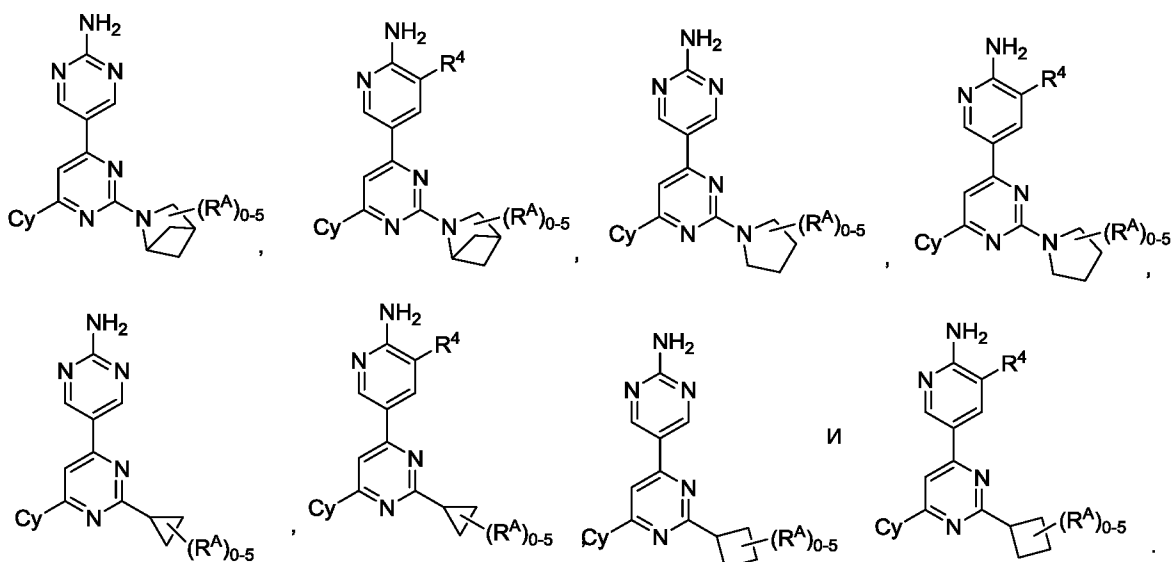
E27. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E20, E21 или E25, где C_y необязательно замещен заместителями R^{Cy} , выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} гетероалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ -членного циклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ -членного гетероциклоалкила, $-(L^{Cy})_{0-1}-5-6$ -членного гетероарила, $-(L^{Cy})_{0-1}-C_6$ арила, где L^{Cy} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-N(H)CH_2-$, $-N(C_{1-3} \text{ алкил})CH_2-$, $CH_2N(H)-$, $-CH_2N(C_{1-3} \text{ алкил})-$; где 3-8-членный циклоалкил выбран из группы, состоящей из пропана, бутана, пентана и гексана; где 3-8-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, оксепана, азетидина, пирролидина, пиперидина и азепана; где 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиразола, имидазола, тиофена, тиазола, оксазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина; где C_6 арил представляет собой фенил; и где R^{Cy} необязательно замещен заместителями R^{RCy} в количестве от 1 до 5, выбранными из F, Cl, Br, I, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $-SF_5$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)S(O)_{0-2}-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $S(O)_{0-2}N(H)-$, (галоген)алкил- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $C(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $N(H)-C(=O)-$, ((галоген)алкил) $_2N-C(=O)-$, C_{1-4} (галоген)алкил- $OC(=O)N(H)-$, C_{1-4} (галоген)алкил-

OC(=O)N(H)-, (галоген)алкил-N(H)-C(=O)O-, ((галоген)алкил)₂N-C(=O)O-, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкиламино и C₁₋₄ диалкиламино.

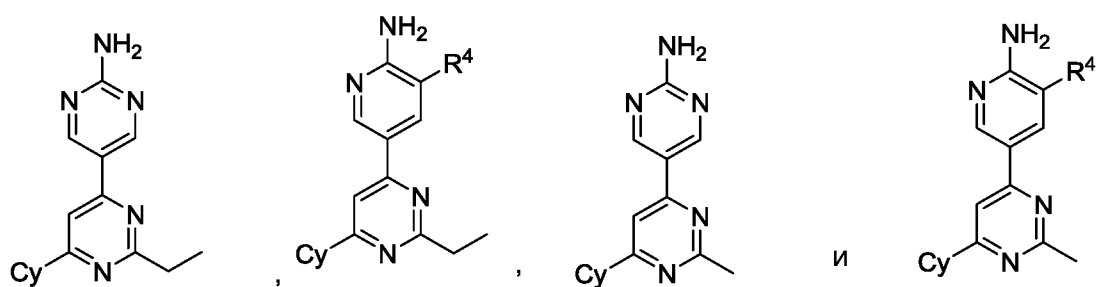
5 E28. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E20, E21, E24, E25 или E26, где Cy необязательно замещен заместителями R^{Cy}, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, OH, 2,3-дифторфен-1-ил-C(=O)-, 4-фторфен-1-ил-C(=O)-, 3-фторфен-1-ил-C(=O)-, 3,5-дифторфен-1-ил-C(=O)-, 3-фтор-4-метил-фен-1-ил-C(=O)-, 2,5-дифторфен-1-ил-C(=O)-, оксетана, оксетан-3-ила, тиазола, тиазол-2-ила, -CH₃CH₂C(=O)-, 10 CH₃C(=O)-, CF₃CH₂-, (HO)C(CH₃)₂CH₂-, CH₃OCH₂CH₂-, CH₃OC(CH₃)₂C(=O)-, CH₃OCH₂C(=O)-, изопропила, этила и метила.

E29. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E23 или E26, где A необязательно замещен 15 заместителями R^A, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CH₃O-, CH₃, циклопропилметила, CF₃ и бутила.

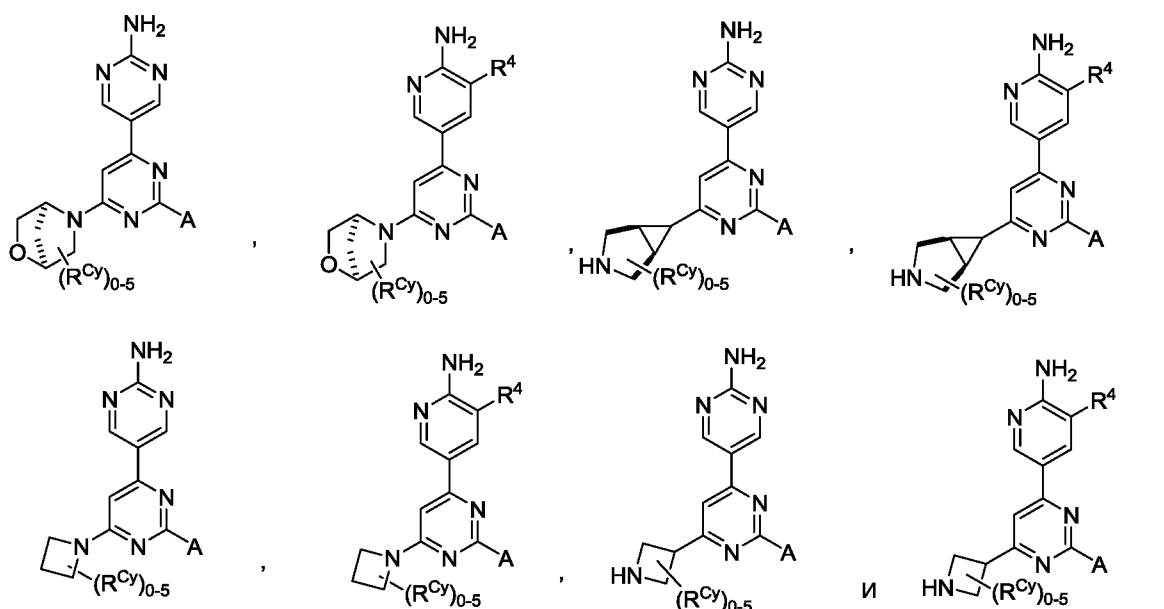
E30. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E25, E26, E27, E28 или 20 E29, где соединение выбрано из субформулы, состоящей из



E31. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E20, E21, E22, E25, E27, E28 или E29, где соединение выбрано из 25 субформулы, состоящей из



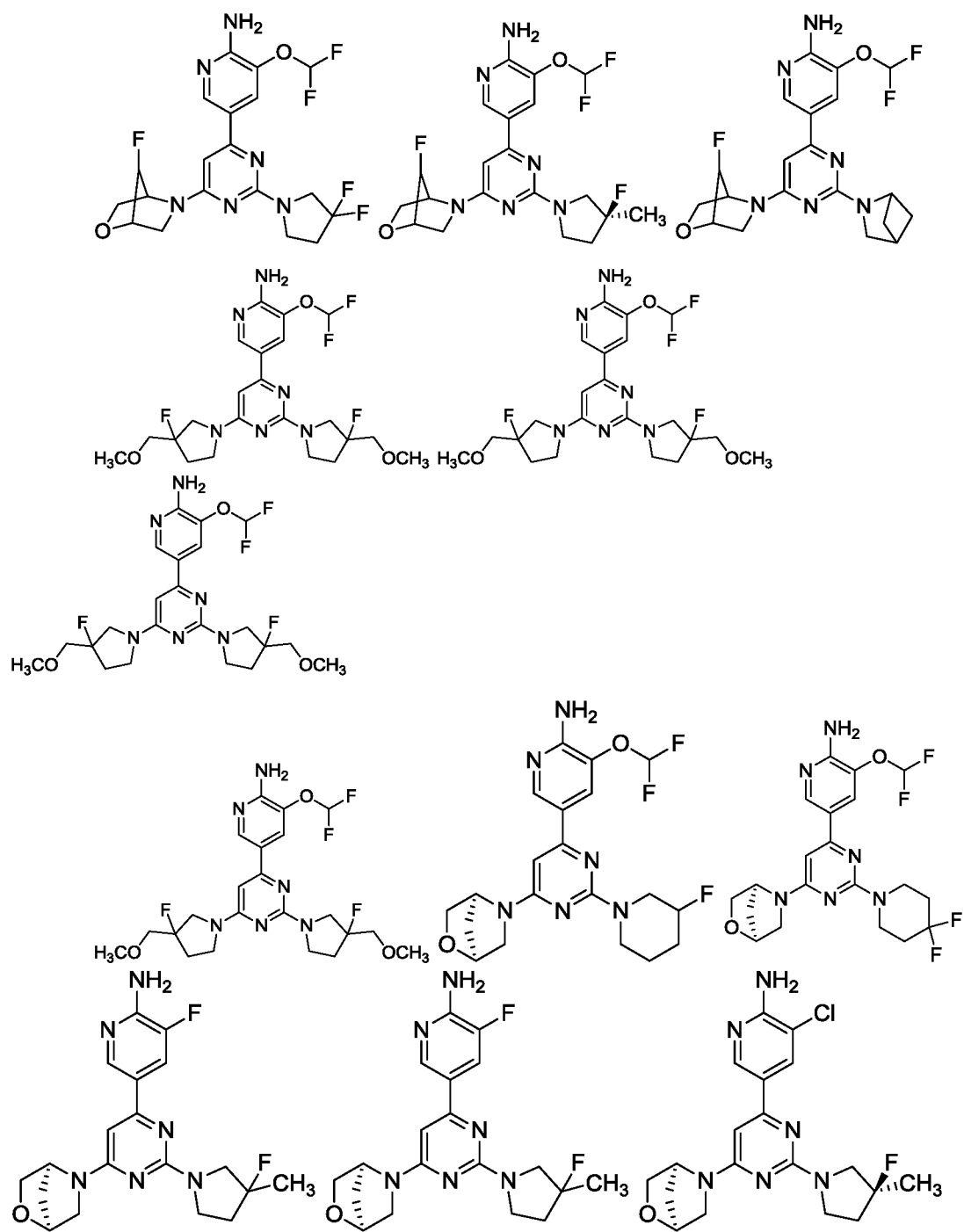
E32. Соединение согласно E0, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10,
 5 E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E24, E26, E27, E28
 или E29, где соединение выбрано из субформулы, состоящей из

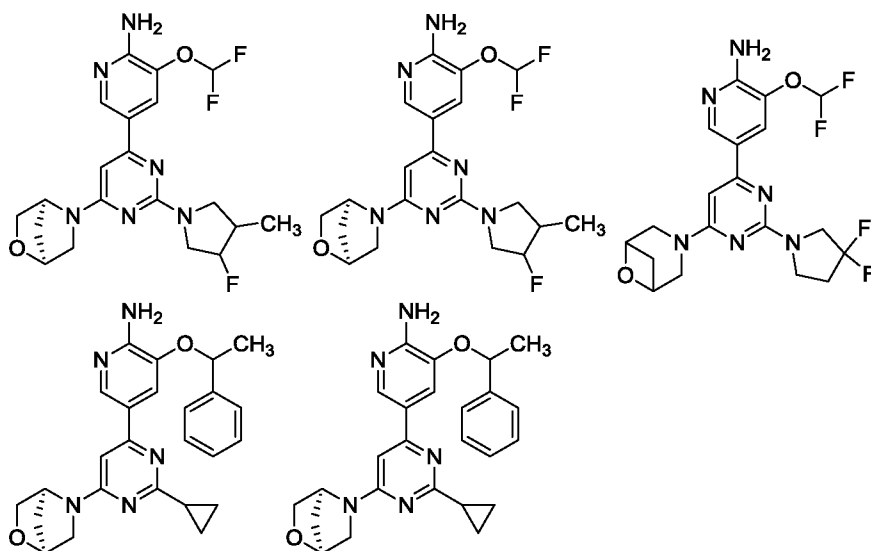


где R^{Cy} , если он присутствует, замещает атом водорода, присоединенный к
 10 атому углерода или азота кольца Cy.

E33. Соединение, выбранное из группы соединений, приведенных в
 таблице 1.

15 В любом воплощении в настоящем документе одно или более из
 следующих соединений и/или их стереоизомеров могут быть исключены:





Кроме того, в любом воплощении в настоящем документе заместитель -
 $(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$, как определено в А, может быть исключен. В любом
 5 воплощении в настоящем документе заместитель $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$, как
 определено в Су, может быть исключен.

С. Синтез соединений

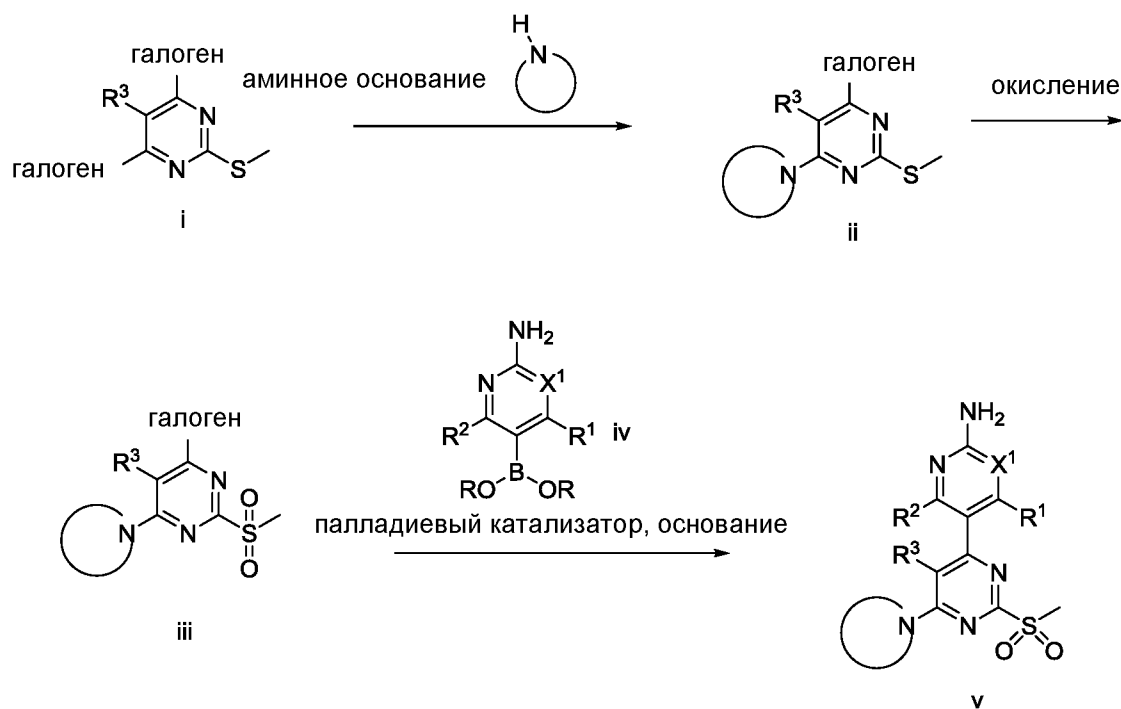
Соединения по изобретению, а также ключевые промежуточные
 соединения могут быть получены, следуя общим схемам синтеза, описанным
 10 ниже (схемы 1-4). На схемах 1-4 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 и X^2 имеют значения, как
 описано для соединений формулы I-I или I; Halo относится к атому галогена,
 например, Cl, F, Br, I; и R, если он присутствует, означает циклический или
 нециклический не взаимодействующий заместитель. Более подробное описание
 отдельных стадий реакций находится в разделе Примеры ниже. Специалистам в
 15 данной области техники должно быть понятно, что для синтеза соединений по
 изобретению можно использовать другие пути синтеза. Хотя конкретные
 исходные вещества и реагенты изображены на схемах и обсуждены ниже, их
 можно легко заменить другими исходными веществами и реагентами с
 получением различных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие
 20 из соединений, полученных описанными ниже способами, можно дополнительно
 модифицировать в свете данного описания с использованием традиционной
 химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

При получении соединений по изобретению может быть необходима
 25 защита удаленной функциональной группы (например, первичного или
 вторичного амина) промежуточных соединений. Необходимость в такой защите

различается в зависимости от природы удаленной функциональной группы и условий способов получения. Подходящие амино-защитные группы включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Необходимость в такой защите легко определяет специалист в данной области техники. Общее описание защитных групп и их применение см. в кн. T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

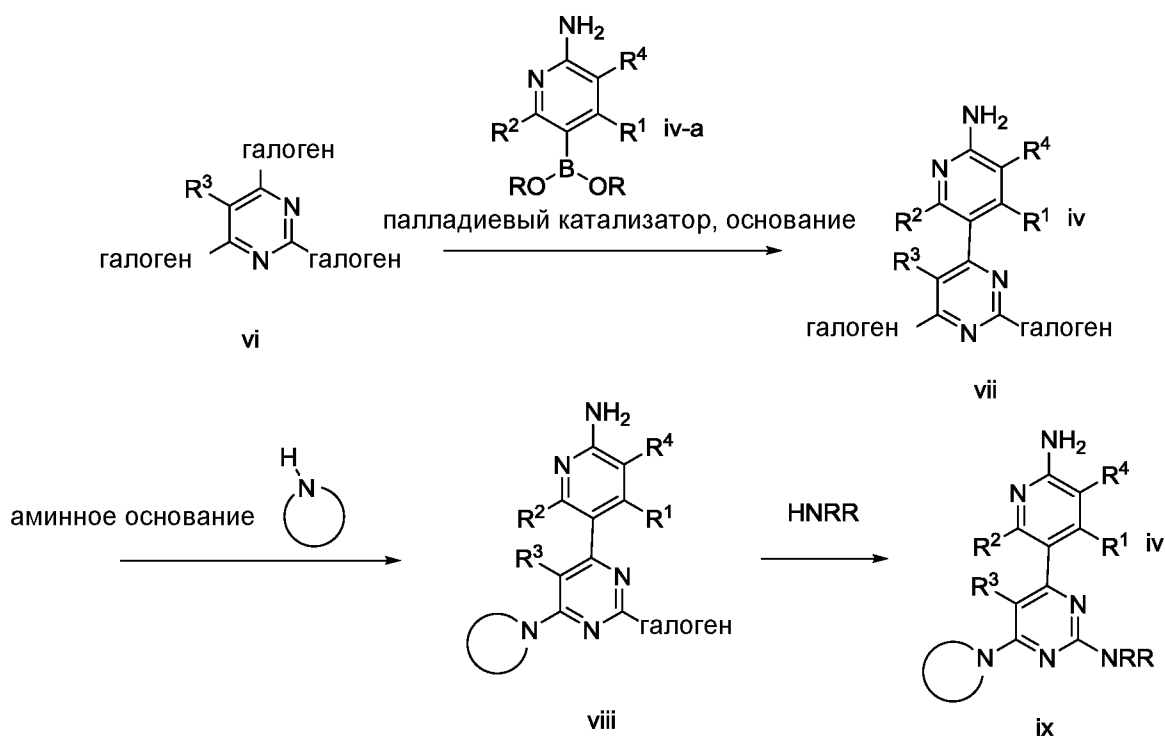
Как проиллюстрировано на схеме 1, соединения или промежуточные соединения по изобретению могут быть получены путем вытеснения атома галогена из соединения дигалогентиопиримидина (i) аминогруппой в основных условиях. В результате дальнейшей обработки алкилтиосоединения (ii) в окислительных условиях получают окисленное сульфоновое (iii) соединение. В результате условий сочетания Сузуки-Мияра между соединением (iii) и боронатным реагентом (iv) с катализатором Pd(0) получают соединения и/или промежуточные соединения по изобретению (v) (см. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457–2483).

Схема 1



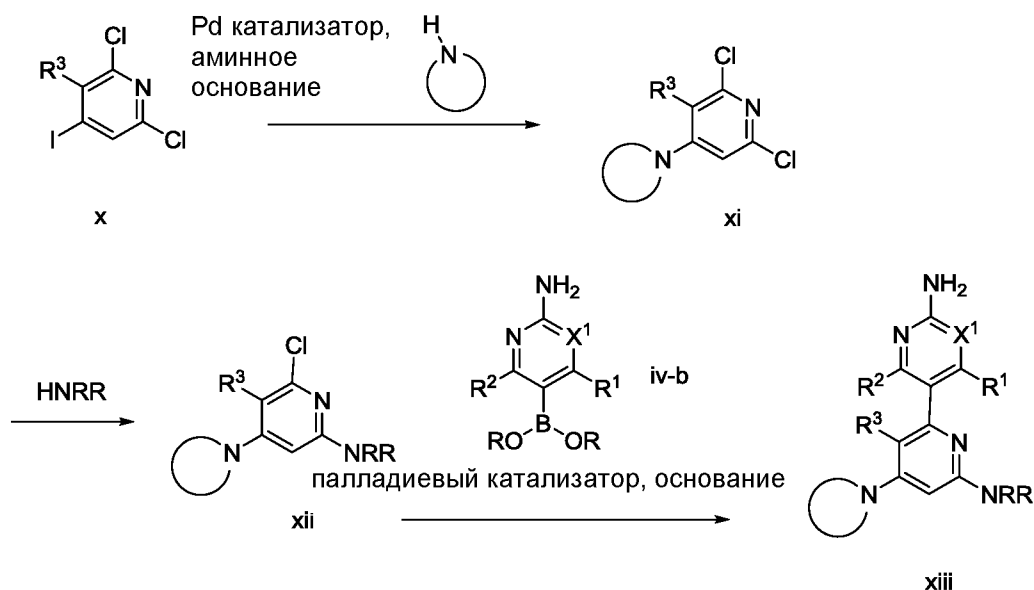
Как проиллюстрировано на схеме 2, соединения или промежуточные соединения по изобретению могут быть получены путем взаимодействия тригалогенпиримидина (vi) с боронатным эфиром в условиях сочетания Pd(0) с получением бигетероарила (vii). В результате последующего последовательного
5 вытеснения атомов галогена из соединения vii теми же или другими аминными реагентами в основных условиях получают соединения бигетероарила (ix).

Схема 2



- 5 Как проиллюстрировано на схеме 3, соединения или промежуточные соединения по изобретению могут быть получены путем сочетания Сузуки-Мияра дихлорйодпиридина (x) с амином в условиях катализа Pd(0) (см. Hartwig, J.F. (1997), "Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Mechanism and Rational Catalyst Design", Synlett 4: 329–340). В результате вытеснения группы хлора в
- 10 соединении xi амином с последующим сочетанием Сузуки полученного в результате продукта (xii) с боронатным эфиром (iv-b) получают соединения и/или промежуточных соединений по изобретению xiii.

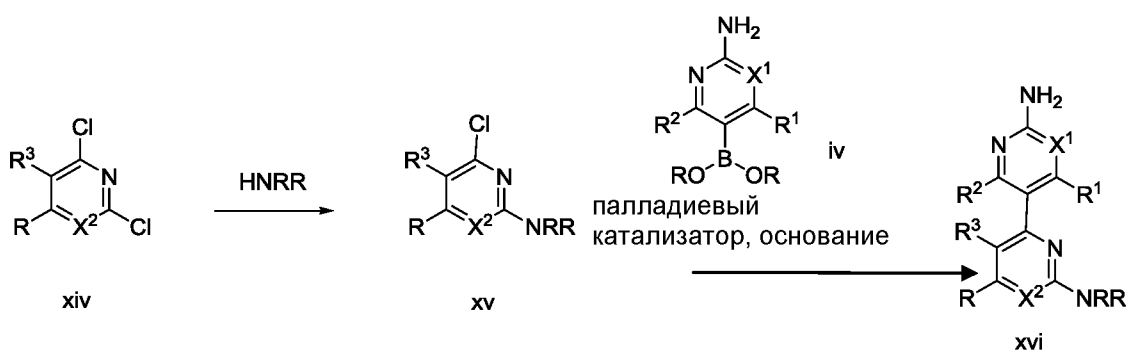
Схема 3



5

Схема 4

Как проиллюстрировано на схеме 4, соединения и/или промежуточные соединения по изобретению могут быть получены путем обработки R-замещенного дихлорсоединения (xiv) амином в основных условиях с получением соединения xv. В результате последующей обработки соединения xv в условиях сочетания, катализируемого Pd(0), получают соединения и/или промежуточные соединения по изобретению (xvi).



15

D. Фармацевтические композиции и введение

В дополнение к одному или более из соединений, предложенных выше (или их стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров, сольватов, метаболитов, изотопов, (фармацевтически приемлемых) солей или пролекарств) в изобретении также предложены композиции и лекарственные средства,

содержащие соединение формулы I или любой их субформулы или любого воплощения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. Композиции по изобретению можно применять для ингибирования активности DLK у пациентов (например, у людей).

5

Термин "композиция" при использовании в настоящем документе подразумевают как охватывающий продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который является результатом, прямым или косвенным, объединения указанных ингредиентов в указанных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевают, что носитель, разбавитель или эксципиент должен быть совместимым с другими ингредиентами препарата и безвредным для его реципиента.

В одном воплощении в изобретении предложены фармацевтические композиции (или лекарственные средства), содержащие соединение формулы I-I или I (или их стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, сольваты, метаболиты, изотопы, фармацевтически приемлемые соли или пролекарства) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. В другом воплощении в изобретении предложено получение композиций (или лекарственных средств), содержащих соединения по изобретению. В другом воплощении в изобретении предложено введение соединений формулы I-I или I и композиций, содержащих соединения формулы I-I или I или любое их воплощение пациенту (например, пациенту-человеку), нуждающемуся в этом.

Соединения включают в препараты, дозируют и вводят в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, учитываемые в данной ситуации, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное вскармливающее, подлежащее лечению, клиническое состояние индивидуального пациента, причину расстройства, область доставки агента, способ введения, планирование введения и другие факторы, известные практикующим врачам. Эффективное количество соединения, которое нужно вводить, регулируется такими соображениями и представляет собой минимальное количество, необходимое для ингибирования активности DLK, требующегося для профилактики или лечения нежелательного заболевания или расстройства,

такого как, например, нейродегенерация, амилоидоз, образование нейрофибриллярных клубков или нежелательный рост клеток. Например, такое количество может быть ниже количества, токсичного для нормальных клеток или млекопитающего в целом.

5

В одном примере терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, вводимое парентерально на дозу, находится в диапазоне приблизительно 0,01-100 мг/кг, альтернативно приблизительно, например, от 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в сутки, где характерный исходный диапазон применяемого соединения составляет от 0,3 до 15 мг/кг/сутки. Суточные дозы в некоторых воплощениях изобретения вводят в виде однократной суточной дозы, либо в разделенных дозах от двух до шести раз в сутки, либо в форме пролонгированного высвобождения. В случае взрослого человека массой 70 кг суммарная суточная доза, как правило, составляет от приблизительно 7 мг до приблизительно 1400 мг. Данную схему дозирования можно регулировать с получением оптимального терапевтического ответа. Соединения можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки, предпочтительно один раз или два раза в сутки.

Соединения по изобретению можно вводить в любой удобной форме введения, например, в таблетках, порошках, капсулах, растворах, дисперсиях, суспензиях, сиропах, спреях, суппозиториях, гелях, эмульсиях, пластырях и т.д. Такие композиции могут содержать компоненты, традиционные в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, объемообразующие агенты и дополнительные активные агенты.

Соединения по изобретению можно вводить любыми подходящими способами, включающими пероральный, местный (включая трансбуккальный и сублингвальный), ректальный, вагинальный, трансдермальный, парентеральный, подкожный, интраперитонеальный, внутрилегочный, внутрикожный, подоболочечный, эпидуральный и интраназальный, и, если желательно для локального лечения, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное,

интраперитонеальное, интрацеребральное, внутриглазное, внутриочаговое или подкожное введение.

Композиции, содержащие соединения формулы I-I или I или любое их воплощение, обычно готовят в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции. Характерный препарат готовят путем смешивания соединения по настоящему изобретению и разбавителя, носителя или эксципиента. Подходящие разбавители, носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в кн. Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Препараты могут также включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ (ПАВ), увлажняющих агентов, смазывающих веществ, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, окрашивающих веществ, подсластителей, ароматизирующих веществ, корригентов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения элегантного представления лекарственного средства (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или содействия при получении фармацевтического продукта (то есть лекарственного средства).

Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и включают вещества, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и тому подобное. Конкретный используемый носитель, разбавитель или эксципиент зависит от средств и цели, для которой применяют соединение по настоящему изобретению. Растворители, как правило, выбраны на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающему (GRAS; от англ. "generally recognized as safe"). Как правило, безопасными растворителями являются нетоксичные водные растворители,

такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые являются растворимыми в воде или смешиваемыми с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400, ПЭГ 300) и т.д. и их смеси. Препараты могут также включать

5 один или более буферов, стабилизирующих агентов, ПАВ, смазывающих веществ, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, окрашивающих веществ, подсластителей, ароматизирующих веществ, корригентов и других известных добавок для обеспечения эlegantного

10 представления лекарственного средства (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или содействия при получении фармацевтического продукта (то есть лекарственного средства).

Приемлемые разбавители, носители, эксципиенты и стабилизаторы

15 нетоксичны для реципиентов при применяемых дозах и концентрациях и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты, такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый

20 спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и мета-крезол; низкомолекулярные (менее чем приблизительно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин,

25 гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы); и/или неионные ПАВ,

30 такие как Твин™, Плюроники™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Активный фармацевтический ингредиент по изобретению (например, соединение формулы I-I или I или любое его воплощение) может быть также заключен в микрокапсулы, полученные, например, методами коацервации или путем полимеризации на границе раздела фаз, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые

микрокапсулы и поли(метилметилметакрилат) микрокапсулы, соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы описаны в кн. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Можно готовить препараты соединений по изобретению (например, соединения формулы I-I или I или любого его воплощения). Подходящие примеры препаратов пролонгированного высвобождения включают полупроницаемые матриксы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение формулы I-I или I или любое его воплощение, где эти матриксы находятся в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриксов пролонгированного высвобождения включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент US № 3,773,919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983), неразлагаемые сополимеры этилена и винилацетата (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как Люпрон депо™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и леупролида ацетата), и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту (EP 133,988A). Композиции пролонгированного высвобождения также включают соединения, заключенные в липосомы, которые могут быть получены способами, которые сами по себе известны (Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; патент US №№ 4,485,045 и 4,544,545; и EP 102,324A). Обычно липосомы представляют собой липосомы малого (приблизительно 200-800 Ангстрем) однослойного типа, в которых содержание липида выше, чем приблизительно 30 моль% холестерина, где выбранное отношение регулируют для оптимальной терапии.

Препараты включают те, которые подходят для путей введения, подробно описанных в настоящем документе. Препараты могут быть удобно представлены в стандартной дозируемой форме и могут быть получены любыми из способов,

хорошо известных в области фармацевтики. Методики и препараты в целом можно найти в кн. Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA. Такие способы включают стадию приведения в контакт активного

5 ингредиента с носителем, который составляет один или более вспомогательных ингредиентов.

Как правило, препараты готовят путем однородного и тщательного приведения в контакт активного ингредиента с жидкими носителями,

10 разбавителями или эксципиентами или тонко измельченными твердыми носителями, разбавителями или эксципиентами, либо и с теми, и с другими, а затем при необходимости формования продукта. Характерный препарат готовят путем смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя, разбавителя или эксципиента. Препараты могут быть получены с помощью

15 традиционных методик растворения и смешивания. Например, нерасфасованное лекарственное вещество (то есть, соединение по настоящему изобретению или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более из

20 эксципиентов, описанных выше. Соединение по настоящему изобретению обычно включают в фармацевтические дозируемые формы с обеспечением легко регулируемой дозы лекарственного средства и с гарантией соблюдения пациентом назначенной схемы лечения.

25 В одном примере соединения формулы I-I или I или любое их воплощение можно включать в препарат путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем значении pH и при желаемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, то есть носителями, нетоксичными для реципиентов, при используемых дозах и концентрациях с получением

30 галеновой формы введения. Значение pH препарата, в основном, зависит от конкретного применения и от концентрации соединения, но предпочтительно везде находится в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 8. В одном примере соединение формулы I-I или I или его воплощение готовят в ацетатном буфере при pH 5. В другом воплощении изобретения соединения формулы I-I или

I или их воплощение являются стерильными. Соединение можно хранить, например, в виде твердого вещества или аморфной композиции, в виде лиофилизированного препарата или в виде водного раствора.

5 Препараты соединения по изобретению (например, соединения формулы I-I или I или его воплощения), подходящие для перорального введения, можно готовить в виде дискретных единиц, таких как пилюли, капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество соединения по изобретению.

10

 Прессованные таблетки можно готовить путем прессования в подходящей таблеточной машине активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, 15 поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки можно готовить путем формования в подходящей таблеточной машине смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно иметь покрытие или риску, и их необязательно готовят таким образом, чтобы обеспечить медленное или 20 контролируемое высвобождение из них активного ингредиента.

 Для перорального применения можно готовить таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например, желатиновые 25 капсулы, сиропы или эликсиры. Препараты соединения по изобретению (например, соединения формулы I-I или I или его воплощения), предназначенные для перорального применения, можно готовить в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или 30 более чем один агент, включающий подсластители, корригенты, окрашивающие вещества и консерванты, с целью получения препарата с привлекательным вкусом. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым эксципиентом, подходящим для получения таблеток. Эти эксципиенты могут представлять собой, например,

инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие вещества, такие как

5 стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или покрытыми известными методами, включающими микроинкапсуляцию, чтобы замедлить разрыхление и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и посредством этого обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать

10 задерживающее вещество, такое как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, отдельно или с воском.

Примером подходящей формы перорального введения является таблетка, содержащая приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг,

15 150 мг, 250 мг, 300 мг и 500 мг соединения по изобретению, смешанного с приблизительно 10-90 мг безводной лактозы, приблизительно 5-40 мг кроскармеллозы натрия, приблизительно 5-30 мг поливинилпирролидона (ПВП) К30 и приблизительно 1-10 мг стеарата магния. Сначала порошкообразные ингредиенты смешивают вместе, а затем смешивают их с раствором ПВП.

20 Полученную в результате композицию можно высушивать, гранулировать, смешивать со стеаратом магния и прессовать в форму таблетки, используя традиционное оборудование. Пример аэрозольного препарата может быть получен путем растворения соединения, например, 5-400 мг, по изобретению в подходящем буферном растворе, например, в фосфатном буфере, при желании

25 добавления вспомогательного вещества, например, соли, такой как хлорид натрия. Раствор можно фильтровать, например, с помощью 0,2 микронного фильтра, для удаления примесей и загрязняющих веществ.

Для лечения глаза или других наружных тканей, например, полости рта и

30 кожи, препараты предпочтительно наносят в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20 масс.%. При включении в мазь активный ингредиент можно применять либо с вазелиновой, либо со смешиваемой с водой основой мази.

Альтернативно активные ингредиенты можно включать в крем с основой крема в виде эмульсии масло-в-воде.

При желании водная фаза основы крема может включать многоатомный спирт, то есть спирт, имеющий две или более гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. В местные препараты можно по желанию включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких усилителей проникновения в кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляную фазу эмульсий по данному изобретению можно составлять из известных ингредиентов известным способом. Хотя эта фаза может содержать исключительно эмульгатор, она желательно содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, либо и с жиром, и с маслом. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включают вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать оба из масла и жира. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором(ами) или без него создают так называемый эмульгирующий воск, и этот воск вместе с маслом и жиром создает так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляную дисперсную фазу препаратов в виде крема. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий, подходящие для использования в препарате по изобретению, включают Твин® 60, Спан® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия.

Водные суспензии соединения по изобретению (например, соединения формулы I-I или I или его воплощения) содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или увлажняющие

агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, образованным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита). Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-пара-гидроксibenзоат, одно или более окрашивающих веществ, один или более корригентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Препараты соединения по изобретению (например, соединения формулы I-I или I) могут иметь форму стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Эту суспензию можно готовить в соответствии с известным уровнем техники, используя те подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,3-бутандиоле, либо приготовлен в виде лиофилизированного порошка. Среди приемлемых базовых растворов и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно традиционно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении инъекционных препаратов можно также использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Количество активного ингредиента, которое можно объединять с веществом-носителем для получения единичной дозируемой формы, изменяется в зависимости от хозяина, подлежащего лечению, и от конкретного способа введения. Например, препарат с модифицированным высвобождением, предназначенный для перорального введения людям, может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества, смешанного с

целесообразным и удобным количеством вещества-носителя, которое может изменяться от примерно 5 до примерно 95 масс.% суммарных композиций. Фармацевтическую композицию можно готовить таким образом, чтобы обеспечить легко измеримые количества для введения. Например, для выполнения инфузии подходящего объема со скоростью приблизительно 30 мл/ч водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать приблизительно от 3 до 500 мкг активного ингредиента.

10 Препараты, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим с кровью предназначенного реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, в которые можно включать суспендирующие агенты и загустители.

15 Препараты, подходящие для местного введения в глаз, также включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, в частности, в водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких препаратах в концентрации приблизительно от 0,5 до 20 масс.%, например, приблизительно от 0,5 до 10 масс.%, например, приблизительно 1,5 масс.%.

25 Препараты, подходящие для местного введения в полость рта, включают лепешки, содержащие активный ингредиент в корригированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

30 Препараты для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Препараты, подходящие для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая размеры частиц в диапазоне от 0,1 до 500 микрон с приращениями микрон, такими как 0,5, 1, 30 микрон, 35 микрон и т.д.), которые вводят путем быстрого

5 вдыхания через носовой ход или путем вдыхания через рот, чтобы достичь альвеолярных мешочков. Подходящие препараты включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Препараты, подходящие для аэрозольного введения или введения сухого порошка, могут быть получены в соответствии с традиционными способами и могут быть доставлены с другими

10 терапевтическими средствами, такими как соединения, ранее применяемые при лечении расстройств, как описано ниже.

Препараты могут быть упакованы в контейнеры, содержащие однократную дозу или множественные дозы, например, запаянные ампулы и флаконы, и могут

15 храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии, приготовленные непосредственно перед применением, готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительные

20 стандартные дозируемые препараты представляют собой препараты, содержащие суточную дозу или однократную суточную субдозу активного ингредиента, как описано выше в настоящем документе, либо ее соответствующую часть.

25 Когда мишень связывания локализована в головном мозге, в некоторых воплощениях изобретения предложено соединение формулы I-I или I (или его воплощение) для пересечения гематоэнцефалического барьера. Некоторые нейродегенеративные заболевания связаны с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, так что соединение формулы I-I или I (или его

30 воплощение) можно легко вводить в головной мозг. Когда гематоэнцефалический барьер остается интактным, для перенесения молекул через него существует несколько подходов, известных в данной области техники, включающих без ограничения физические способы, способы, основанные на липидах, и рецептор- и канал-опосредованные способы.

Физические способы перенесения соединения формулы I-I или I (или его воплощение) через гематоэнцефалический барьер включают без ограничений полное разрушение гематоэнцефалического барьера или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере.

Способы разрушения включают без ограничений прямую инъекцию в головной мозг (см., например, статью Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), интерстициальную инфузию/конвекционную доставку (см., например, статью Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994) и имплантацию устройства доставки в головной мозг (см., например, статью Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003; и Gliadel Wafers™, Guildford Pharmaceutical).

Способы создания отверстий в барьере включают без ограничений ультразвук (см., например, публикацию патента US № 2002/0038086), осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989)) и пермеабиллизацию с помощью, например, брадикинина и пермеабиллизатора A-7 (см., например, патенты US №№ 5,112,596, 5,268,164, 5,506,206 и 5,686,416).

Способы перенесения соединения формулы I-I или I (или его воплощения) через гематоэнцефалический барьер, основанные на липидах, включают без ограничений инкапсуляцию соединения формулы I-I или I (или его воплощения) в липосомах, которые соединяют со связывающими фрагментами антител, связывающимися с рецепторами на эндотелии кровеносных сосудов гематоэнцефалического барьера (см., например, публикацию заявки на патент US № 2002/0025313), и покрытие соединения формулы I-I или I (или его воплощения) частицами липопротеинов низкой плотности (см., например, публикацию заявки на патент US № 2004/0204354) или аполипопротеина E (см., например, публикацию заявки на патент US № 2004/0131692).

Рецептор- и канал-опосредованные способы перенесения соединения формулы I-I или I (или его воплощения) через гематоэнцефалический барьер

включают без ограничений использование блокаторов глюкокортикоидов для повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (см., например, публикации заявок на патент US №№ 2002/0065259, 2003/0162695, и 2005/0124533); активацию калиевых каналов (см., например, публикацию заявки на патент US № 2005/0089473), ингибирование ABC-переносчиков лекарственных средств (см., например, публикацию заявки на патент US № 2003/0073713); покрытие соединения формулы I-I или I (или его воплощения) трансферрином и модулирование активности одного или более рецепторов трансферрина (см., например, публикацию заявки на патент US № 2003/0129186) и катионизацию антител (см., например, патент US № 5,004,697).

Для интрацеребрального применения в некоторых воплощениях изобретения соединения можно вводить непрерывно путем инфузии в резервуары текучей среды в ЦНС, хотя может быть приемлема болюсная инъекция. Ингибиторы можно вводить в желудочки головного мозга или вводить в ЦНС или в спинномозговую жидкость иным путем. Введение можно выполнять путем с помощью постоянного катетера, и непрерывное введение означает введение с помощью насоса, либо его можно выполнять путем имплантации, например, интрацеребральной имплантации основы пролонгированного высвобождения. Более конкретно ингибиторы можно инъецировать через постоянно имплантированные канюли или постоянно инфузировать с помощью осмотических мини-насосов. Доступны подкожные насосы, которые доставляют белки через небольшую трубку в желудочки головного мозга. Насосы высокой степени сложности можно повторно заполнять через кожу, и скорость их доставки можно устанавливать без хирургического вмешательства. Примерами подходящих протоколов введения и систем доставки, включающих устройство в виде подкожного насоса или непрерывную интрацеребровентрикулярную инфузию через полностью имплантированную систему доставки, являются протоколы и системы, применяемые для введения дофамина, агонистов дофамина и холинергических агонистов пациентам с болезнью Альцгеймера и в моделях болезни Паркинсона на животных, как описано в статьях Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; и DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987.

Соединение формулы I-I или I (или его воплощение), применяемое в изобретении, включают в препарат, дозируют и вводят в соответствии с

надлежащей медицинской практикой. Факторы, учитываемые в этом отношении, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное молокопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние индивидуального пациента, причину расстройства, область доставки агента, способ введения, планирование введения и другие факторы, известные практикующим врачам. Соединение формулы I-I или I (или его воплощение) необязательно, но возможно включают в препарат с одним или более средством, применяемым в настоящее время для предотвращения или лечения рассматриваемого расстройства. Эффективное количество таких других средств зависит от количества соединения по изобретению, присутствующего в препарате, от типа расстройства или лечения и от других факторов, обсуждаемых выше.

Эти соединения, как правило, применяют в тех же дозах и такими же путями введения, как описано в настоящем документе, или приблизительно от 1 до 99% доз, описанных в настоящем документе, или в любой дозе и любым путем, которые определены эмпирически/клинически как целесообразные.

Для предотвращения или лечения заболевания соответствующая доза соединения формулы I-I или I (или его воплощение) (при применении отдельно или в комбинации с другими средствами) зависит от типа заболевания, подлежащего лечению, свойств соединения, тяжести и течения заболевания, от того, вводят ли соединение для профилактических или терапевтических целей, от предшествующей терапии, от истории болезни пациента и его ответа на соединение и от выбора лечащего врача. Целесообразно вводить соединение пациенту в одно время или на протяжении серии терапий. В зависимости от типа и тяжести заболевания исходная потенциальная доза для введения пациенту может составлять приблизительно от 1 мкг/кг до 15 мг/кг (например, 0,1 мг/кг - 10 мг/кг) соединения, либо, например, путем одного или более отдельных введений, либо путем непрерывной инфузии. Одна характерная суточная доза может находиться в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг до 100 мг/кг или более в зависимости от упомянутых выше факторов. Для повторяющихся введений в течение нескольких суток или дольше в зависимости от состояния лечение, как правило, должно быть продлено до появления желаемого подавления симптомов заболевания. Одна иллюстративная доза соединения формулы I-I или I (или его

воплощения) должна находиться в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. Таким образом, пациенту можно вводить одну или более доз приблизительно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг или 10 мг/кг (или любую их комбинацию). Такие дозы можно вводить периодически, например, каждую

5 неделю или каждые три недели (например, таким образом, что пациент получает от приблизительно двух до приблизительно двадцати или, например, приблизительно шесть доз антитела). Можно вводить исходную, более высокую насыщающую дозу, а затем вводить одну или более меньших доз. Иллюстративная схема дозирования включает введение исходной насыщающей

10 дозы приблизительно 4 мг/кг с последующей еженедельной поддерживающей дозой приблизительно 2 мг/кг соединения. Тем не менее, могут быть полезны другие схемы дозирования. Мониторинг прогресса этой терапии легко выполняют с помощью традиционных методик и анализов.

15 Другие характерные суточные дозы могут находиться в диапазоне от, например, приблизительно 1 г/кг вплоть до 100 мг/кг или более (например, приблизительно от 1 мкг/кг до 1 мг/кг, от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 5 мг/кг, приблизительно от 1 мг/кг до 10 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от приблизительно 50 мг/кг до

20 приблизительно 150 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг, от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 400 мг/кг и от приблизительно 200 мг/кг до приблизительно 400 мг/кг) в зависимости от упомянутых выше факторов. В характерном случае врач будет вводить соединение до достижения дозы, приводящей в результате к улучшению или

25 необязательно к устранению одного или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Мониторинг прогресса этой терапии легко выполняют с помощью традиционных методик и анализов. Одно или более средств, предложенных в настоящем документе, можно вводить вместе или в разное время (например, одно средство вводят перед введением второго

30 средства). Одно или более средство можно вводить субъекту, используя различные методики (например, одно средство можно вводить перорально, тогда как второе средство вводят посредством внутримышечной инъекции или интраназально). Одно или более средств можно вводить таким образом, что одно или более средств обладает фармакологическим действием у субъекта в одно и

то же время. Альтернативно одно или более средств можно вводить таким образом, что фармакологическая активность первого вводимого средства заканчивается перед введением одного или более вторично вводимых средств (например, 1, 2, 3 или 4 вторично вводимых средств).

5

Е. Показания и способы лечения

В другом аспекте в изобретении предложены способы ингибирования киназы, несущей двойную лейциновую молнию (DLK), в условиях *in vitro* (например, пересадка нерва трансплантата нерва) или *in vivo* (например, у

10 пациента) путем приведения в контакт DLK, присутствующей в условиях *in vitro* или *in vivo*, с соединениями формулы I-I или I или их воплощением. При этих способах по изобретению ингибирование передачи сигнала или экспрессии DLK соединением формулы I-I или I или его воплощением приводит в результате к

15 снижению в последующем звене фосфорилирования c-Jun-N-терминальной киназы (JNK) (например, к снижению фосфорилирования JNK2 и/или JNK3), активности JNK (например, к снижению активности JNK2 и/или JNK3) и/или экспрессии JNK (например, к снижению экспрессии JNK2 и/или JNK3). Соответственно, введение одного или более соединений формулы I-I или I или их воплощения согласно способам по изобретению может приводить в результате к

20 снижению активности мишеней киназы в последующем звене каскада передачи сигнала DLK, например: (i) к снижению фосфорилирования JNK, активности JNK и/или экспрессии JNK, (ii) к снижению фосфорилирования cJun, активности cJun и/или экспрессии cJun и/или (iii) к снижению фосфорилирования p38, активности p38 и/или экспрессии p38.

25

Соединения по изобретению можно применять в способах ингибирования дегенерации аксона или нейрона. Ингибиторы, таким образом, полезны в терапии, например: (i) расстройств нервной системы (например, нейродегенеративных заболеваний), (ii) состояний нервной системы, вторичных

30 по отношению к заболеванию, состоянию или терапии, обладающим первичным воздействием вне нервной системы, (iii) повреждений нервной системы, вызванных физической, механической или химической травмой, (iv) боли, (v) нейродегенерации, относящейся к глазу, (vi) потери памяти и (vii)

психиатрических расстройств. Неограничивающие примеры некоторых из этих заболеваний, состояний и повреждений приведены ниже.

Примеры нейродегенеративных заболеваний и состояний, которые можно предотвращать или лечить согласно изобретению, включают боковой амиотрофический склероз (БАС), невралгию тройничного нерва, невралгию языкоглоточного нерва, паралича Белла, тяжелой миастении, мышечной дистрофии, прогрессирующей мышечной атрофии, первичного латерального склероза (ПЛС), псевдобульбарного синдрома, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, синдромов позвоночных дисков (например, синдромы грыжи межпозвонкового диска, разорвавшегося диска и ущемления межпозвонкового диска), шейного спондилеза, поражений нервных сплетений, компрессионных синдромов верхней апертуры грудной клетки, периферических нейропатий, порфирии, умеренных когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, заболеваний паркинсонизм-плюс (например, множественной системной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича и кортикобазальной дегенерации), деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, демиелинизирующих заболеваний (например, синдрома Гийена-Барре и рассеянного склероза), болезни Шарко-Мари-Тута (ШМТ; также известной как наследственная моторная и сенсорная нейропатия (НМСН), наследственная сенсорно-моторная нейропатия (НСМН) и мышечная атрофия перонеального типа), прионной болезни (например, болезни Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (ГШШ), фатальной семейной бессонницы (ФСБ) и губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (ГЭКР, общеизвестной как бешенство коров), болезни Пика, эпилепсии и СПИД-комплекса деменции (также известного как ВИЧ-деменция, ВИЧ-энцефалопатия и ВИЧ-ассоциированная деменция).

Способы по изобретению можно также применять при предупреждении и лечении нейродегенерации, связанной с глазом, и родственных заболеваний и состояний, таких как глаукома, решетчатая дистрофия роговицы, пигментного ретинита, возрастной макулярной дегенерации (ВМД), дегенерации фоторецепторов, обусловленной влажной или сухой ВМД, другой дегенерации

сетчатки, друзов глазного нерва, оптической нейропатии и неврита глазного нерва. Неограничивающие примеры различных типов глаукомы, которые можно предотвращать или лечить согласно изобретению, включают первичную глаукому (также известную как первичная открытоугольная глаукома, хроническая открытоугольная глаукома, хроническая простая глаукома и простая глаукома), глаукому с низким давлением, первичную закрытоугольную глаукому (также известную как первичная глаукома закрытого угла, узкоугольная глаукома, глаукома, вызванная блоком зрачка, и острая застойная глаукома), острую закрытоугольную глаукому, хроническую закрытоугольную глаукому, промежуточную закрытоугольную глаукому, хроническую открытоугольную закрытую глаукому, пигментную глаукому, эксфолиативную глаукому (также известную как псевдоэксфолиативная глаукома или капсулярная глаукома), врожденную глаукому (например, первичную застойную глаукому и инфантильную глаукому), вторичную глаукому (например, воспалительную глаукому (например, увеит и гетерохромный иридоциклит Фукса)), факогенную глаукому (например, закрытоугольную глаукому со зрелой катарактой, факоанафилактическую глаукому, вторичную по отношению к разрыву капсулы хрусталика, факолитическую глаукому вследствие факотоксической блокады решетчатой структуры и сублюксацию хрусталика), глаукому, вторичную по отношению к внутриглазному кровоизлиянию (например, гифему и гемолитическую глаукому, также известную как эритрокластическая глаукома), травматическую глаукому (например, глаукому с угловым смещением, травматическое смещение на угол передней камеры, послеоперационную глаукому, афакический зрачковый блок и глаукому, вызванную блоком ресничного тела), неоваскулярную глаукому, медикаментозную глаукому (например, глаукому, вызванную кортикостероидами, и глаукому, вызванную альфа-химотрипсином), токсическую глаукому и глаукому, обусловленную внутриглазными опухолями, отслоения сетчатки, тяжелые химические ожоги глаза и атрофию радужной оболочки.

Примеры типов боли, которые можно лечить согласно способам по изобретению, включают типы боли, обусловленные следующими состояниями: хронической болью, фибромиалгией, болью в спине, капральным туннельным синдромом, болью вследствие рака, артритом, ишиасом, головными болями,

послеоперационной болью, мышечными спазмами, позвоночной болью, висцеральной болью, болью вследствие повреждения, зубной болью, невралгией, например, нейрогенная или невропатическая боль, воспалением или повреждением нерва, опоясывающим лишаем, межпозвонковой грыжей, порванной связкой и диабетом.

Некоторые заболевания и состояния, обладающие первичными воздействиями вне нервной системы, могут привести к повреждению нервной системы, которые можно лечить согласно способам по настоящему изобретению.

Примеры таких состояний включают периферическую нейропатию и невралгию, вызванные, например, диабетом, раком, СПИД, гепатитом, дисфункцией почек, колорадской клещевой лихорадкой, дифтерией, ВИЧ инфекцией, проказой, болезнью Лайма, узловым полиартериитом, ревматоидным артритом, саркоидозом, синдромом Шегрена, сифилисом, системной красной волчанкой и амилоидозом.

Кроме того, способы по изобретению можно применять при лечении повреждения нерва, такого как периферическая нейропатия, вызванная воздействием токсических соединений, включающих тяжелые металлы (например, свинец, мышьяк и ртуть) и промышленные растворители, а также лекарственных средств, включающих химиотерапевтические средства (например, винкристин и цисплатин), дапсон, лекарственные средства против ВИЧ (например, зидовудин, диданозин, ставудин, зальцитабин, ритонавир и ампренавир), лекарственные средства, снижающие холестерин (например, ловастатин, индапамид и гемфиброзил), лекарственные средства для лечения сердечных заболеваний и повышенного кровяного давления (например, амиодарон, гидралазин, пергексиллин) и метронидазол.

Способы по изобретению можно также применять для лечения повреждения нервной системы, вызванного физической, механической или химической травмой. Таким образом, способы можно применять при лечении повреждения периферических нервов, вызванного физическим повреждением (обусловленным, например, ожогами, ранами, операцией и несчастными случаями), ишемией, пролонгированным воздействием пониженной температуры

(например, обморожением), а также повреждением центральной нервной системы вследствие, например, удара или внутричерепного кровоизлияния (такого как внутримозговое кровоизлияние).

- 5 Кроме того, способы по изобретению можно применять при профилактике или лечении потери памяти, такой как, например, возрастная потеря памяти. Типы памяти, которые могут быть поражены потерей памяти и которые, следовательно, лечат согласно изобретению, включают эпизодическую память, семантическую память, кратковременную память и долговременную память.
- 10 Примеры заболеваний и состояний, связанных с потерей памяти, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают умеренное когнитивное нарушение, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, химиотерапию, стресс, удар и травматическое повреждение головного мозга (например, сотрясение мозга).

15

- Способы по изобретению можно также применять при лечении психиатрических расстройств, включающих, например, шизофрению, бредовое расстройство, шизоаффективное расстройство, шизофреноформное расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психоз, параноидное
- 20 расстройство личности, шизоидное расстройство личности, пограничное расстройство личности, антисоциальное расстройство личности, расстройство личности по нарциссическому типу, обсессивно-компульсивное расстройство, делирий, деменцию, расстройства настроения, биполярное расстройство, депрессию, стрессовое расстройство, паническое расстройство, агорафобию,
- 25 социальную фобию, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство и расстройства контроля над побуждениями (например, клептоманию, патологическое влечение к азартным играм, пироманию и трихотилломанию).

30

В дополнение к описанным выше способам *in vivo* способы по изобретению можно применять для лечения нервов *ex vivo*, которые могут помогать при ситуации пересадки нервов или трансплантации нервов. Таким образом, ингибиторы, раскрытые в настоящем документе, могут быть полезны в

качестве компонентов культуральных сред, применяемых при культивировании нервных клеток *in vitro*.

Соответственно, в другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы (ЦНС) или его части, где способ включает введение в нейрон ЦНС соединения формулы I-I или I или его воплощения.

В одном воплощении способа ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы или его части введение в нейрон ЦНС выполняют *in vitro*.

В другом воплощении способа ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы или его части способ дополнительно включает пересадку или имплантацию нейрона ЦНС пациенту-человеку после введения агента.

В другом воплощении способа ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы или его части нейрон ЦНС присутствует у пациента-человека.

В другом воплощении способа ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы или его части введение в нейрон ЦНС включает введение соединения формулы I-I или I или его воплощения в фармацевтически приемлемом носителе, разбавителе или эксципиенте.

В другом воплощении изобретения способа ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы или его части введение в нейрон ЦНС выполняют посредством пути введения, выбранного из группы, состоящей из парентеральной, подкожной, внутривенной, интраперитонеальной, интрацеребральной, внутриочаговой, внутримышечной, внутриглазной, внутриартериальной, интерстициальной инфузии и имплантируемого устройства для доставки.

В другом воплощении способа ингибирования или предотвращения дегенерации нейрона центральной нервной системы или его части способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных фармацевтических средств.

Ингибиторы можно необязательно объединять или вводить во взаимодействии друг с другом или с другими средствами, известными как полезные при лечении релевантного заболевания или состояния. Таким образом, при лечении БАС, например, ингибиторы можно вводить в комбинации с рилузолем (рилутоком), миноциклином, инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и/или метилкобаламином. В другом примере при лечении болезни Паркинсона ингибиторы можно вводить с L-дофа, агонистами дофамина (например, бромкриптином, перголидом, прамипексолом, ропиниролом, каберголином, апоморфином и лизуридом), ингибиторами дофа-декарбоксилазы (например, леводопа, бенсеразидом и карбидопа) и/или ингибиторами моноаминоксидазы-B (MAO-B) (например, селегеллином и разагилином). В следующем примере при лечении болезни Альцгеймера ингибиторы можно вводить с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (например, допенезиллом, галантамином и ривастигмином) и/или антагонистами рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) (например, мемантином). Комбинированные терапии могут включать одновременное или последовательное введение одним и тем же путем или различными путями, которые определены специалистами в данной области техники как целесообразные. Изобретение также включает фармацевтические композиции и наборы, содержащие комбинации, раскрытые в настоящем документе.

В дополнение к отмеченным выше комбинациям другие комбинации, включенные в изобретение, представляют собой комбинации ингибиторов дегенерации различных областей нейрона. Такие образом, изобретение включает комбинации средств, которые (i) ингибируют дегенерацию тела нейрона и (ii) ингибируют дегенерацию аксона. Например, обнаружено, что ингибиторы киназы гликогенсинтазы (GSK; "glycogen synthase kinase") и транскрипции предотвращают дегенерацию тел нейронов, тогда как обнаружено, что

ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR; от англ. "epidermal growth factor receptor") и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK; от англ. "Mitogen-Activated Protein Kinase") предотвращают дегенерацию аксонов. Таким образом, изобретение включает комбинации ингибиторов GSK и EGFR (и/или p38 MAPK), комбинации ингибиторов транскрипции и эпидермального фактора роста (EGF; "epidermal growth factor") (и/или p38 MAPK) и дополнительные комбинации ингибиторов киназы, несущей двойную лейциновую молнию (DLK), киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3 β), p38 MAPK, EGFF, фосфолипид-3-киназы (PI3K), циклин-зависимой киназы 5 (cdk5), аденилилциклазы, c-Jun-N-терминальной киназы (JNK), BCL2-ассоциированного белка X (Bax), внутриканальный кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMKK), G-белка, рецептора, сопряженного с G-белком, транскрипционного фактора 4 (TCF4) и β -катенина. Ингибиторы, применяемые в этих комбинациях, могут представлять собой любые ингибиторы из раскрытых в настоящем документе, или другие ингибиторы этих мишеней, как раскрыто в документе WO 2011/050192, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Комбинированная терапия может обеспечивать "синергию" и оказаться "синергической", то есть действие, достигаемое при совместном применении активных ингредиентов, превышает сумму действий, полученных в результате применения соединений по отдельности. Синергическое действие может быть достигнуто, когда активные ингредиенты (1) совместно включают в препарат и вводят или доставляют одновременно в едином комбинированном дозируемом препарате; (2) доставляют периодически или параллельно в виде отдельных препаратов; или (3) вводят по какой-либо другой схеме. При доставке в виде периодической терапии синергическое действие может быть достигнуто при введении или доставке соединений последовательно, например, с помощью различных инъекций в отдельных шприцах, отдельных пилюль или капсул или в отдельных инфузиях. Как правило, во время периодической терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, то есть серийно, тогда как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно.

F. ПРИМЕРЫ

Изобретение должно быть более полно понято со ссылкой на приведенные ниже примеры. Тем не менее, их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения. Эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, но, вероятнее, для обеспечения руководства для специалиста в данной области техники по получению и применению соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Хотя раскрыты конкретные воплощения настоящего изобретения, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что различные изменения и модификации могут быть произведены без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Химические реакции в раскрытых примерах могут быть легко приспособлены к получению ряда других соединений по изобретению, и считают, что альтернативные способы получения соединений по изобретению находятся в пределах объема данного изобретения. Например, синтез соединений, не приведенных в примерах, согласно изобретению можно успешно осуществить с помощью модификаций, очевидных специалистам в данной области техники, например, путем соответствующей защиты взаимодействующих групп, путем использования других подходящих реагентов, известных в данной области техники, отличающихся от раскрытых реагентов, и/или путем получения рутинных модификаций условий реакции. Альтернативно другие реакции, раскрытые в настоящем документе или известные в данной области техники, признаны как обладающие применимостью для получения других соединений по изобретению. Соответственно, приведенные ниже примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения изобретения.

В примерах, описанных ниже, если не указано иное, все температуры приведены в градусах Цельсия. Имеющиеся в продаже реагенты были приобретены у поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, г. Ланкастер, TCI или Maybridge, и использованы без дополнительной очистки, если не указано иное. Реакции, приведенные ниже, как правило, проводили при положительном давлении азота или аргона или с помощью трубки для сушки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы были в характерном случае оборудованы резиновыми перегородками для ввода субстратов и

реагентов посредством шприца. Стеклянную посуду высушивали в печи и/или высушивали нагреванием. Колоночную хроматографию проводили на системе Biotage (изготовитель: Dyax Corporation), имеющей колонку силикагеля, или на картридже силикагеля SEP PAK® (Waters); или альтернативно колоночную хроматографию проводили, используя хроматографическую систему ISCO (изготовитель: Teledyne ISCO), имеющую колонку силикагеля. Спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Varian, работающем при 400 МГц. Спектры ^1H ЯМР были получены в растворах дейтерированного CDCl_3 , d_6 -ДМСО, CH_3OD или d_6 -ацетона (указаны в миллионных долях (млн^{-1})), используя триметилсилан (ТМС) в качестве эталонного стандарта (0 млн^{-1}). При указании мультиплетности пиков используют следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов). Постоянные взаимодействия, когда они приведены, представлены в Герцах (Гц).

Где это возможно, мониторинг продукта, образующегося в реакционных смесях, проводили с помощью экспериментов по ЖХ/МС, жидкостной хроматографии высокого давления с масс-спектрометрией. Пример условий анализа включает мониторинг на приборе Agilent 1200 серии LC, соединенном с квадрупольным масс-спектрометром 6140, с использованием колонки Supelco Ascentis Express C18 с линейным градиентом 5%-95% ацетонитрил/вода (содержащим 0,1% трифторуксусную кислоту в каждой подвижной фазе) в пределах 1,4 минуты и удерживание при 95% в течение 0,3 минуты, или на приборе PE Sciex API 150 EX с использованием монолитной колонки Phenomenex DNYC C18 column с линейным градиентом 5%-95% ацетонитрил/вода (содержащим 0,1% трифторуксусную кислоту в каждой подвижной фазе) в пределах 5 минут и удерживание при 95% в течение 1 минуты, чтобы определить время удерживания (R_T) и присоединенные массовые ионы.

Все сокращения, используемые для описания реагентов, условий реакции или используемого оборудования соответствуют определениям, приведенным в "Перечне стандартных сокращений и акронимов" ("List of standard abbreviations and acronyms"), публикуемом ежегодно в Journal of Organic Chemistry (журнал Американского химического общества). Химические названия отдельных

соединений по изобретению были получены с использованием элементов наименования структуры общепринятых программ, включающих программу наименования соединений ИЮПАК ChemBioDraw версия 11.0, Accelrys' Pipeline Pilot.

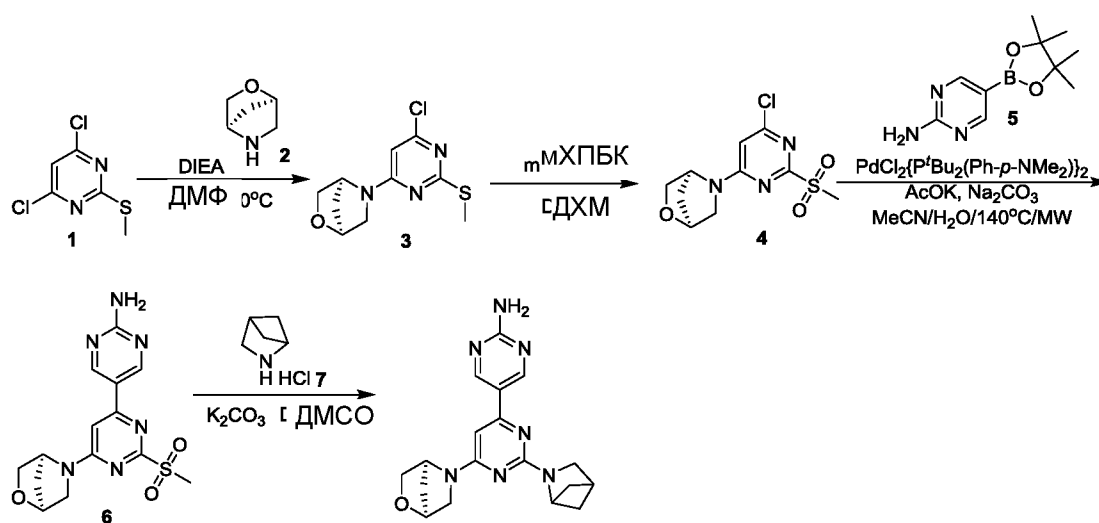
5

Пример 1

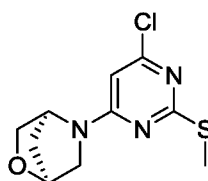
СПОСОБ А

2-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амин

10



Стадия 1: Синтез (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана



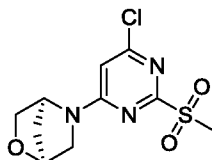
15

Смесь 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидина (450 мг, 2,31 ммоль), диэтиламина (DIEA) (894 мг, 6,92 ммоль) и 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (328 мг, 2,42 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептана (550 мг, 92,5% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали для

20

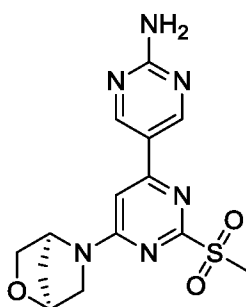
следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ионизация электрораспылением (ИЭР)): $[M]^+ = 258,0$.

Стадия 2: Синтез (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептана



К смеси (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (550 мг, 2,13 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли порциями мета-хлорпербензойную кислоту (мХПБК) (1,73 г, 8,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали Na_2SO_3 (насыщенный водный раствор, 20 мл) и концентрировали в вакууме с получением (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (600 мг, 97,0% выход) в виде белого твердого вещества, ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 289,7$, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

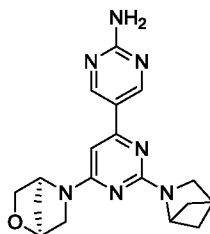
Стадия 3: Синтез 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина



Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (600 мг, 2,07 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амином (641 мг, 2,90 ммоль), ацетатом калия (284 мг, 2,90 ммоль) и карбонатом натрия (307 мг, 2,90 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (5:1, 6,0 мл) добавляли

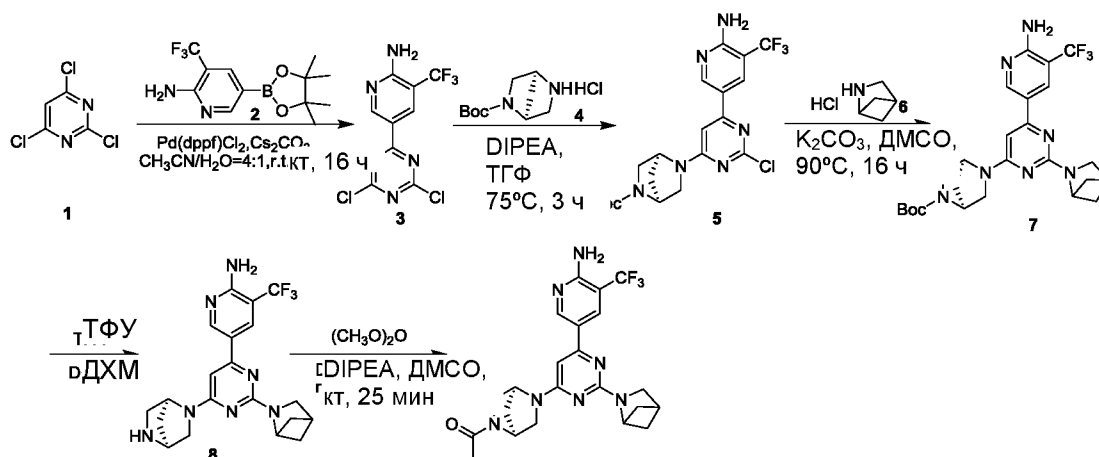
$\text{PdCl}_2\{\text{PtBu}_2(\text{Ph-p-NMe}_2)\}_2$ (147 мг, 0,21 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением (МВ) при 140°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (5% метанол в дихлорметане) с получением 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина (380 мг, 52,7% выход). ЖХМС (ИЭР): $[\text{Mn}]^+ = 349,0$.

Стадия 4: Синтез 2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина



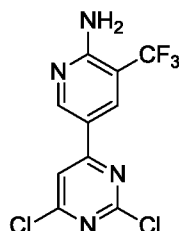
К смеси 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина (380 мг, 1,09 ммоль) и карбоната калия (754 мг, 5,45 ммоль) в диметилсульфоксиде (ДМСО) (5 мл) добавляли гидрохлорид 2-азабицикло[2.1.1]гексана (326 мг, 2,73 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После удаления растворителя остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) (муравьиная кислота) с получением 2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина (220 мг, 57% выход). ЖХМС (ИЭР): $[\text{Mn}]^+ = 352,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.30 – 6.10 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).

СПОСОБ В:



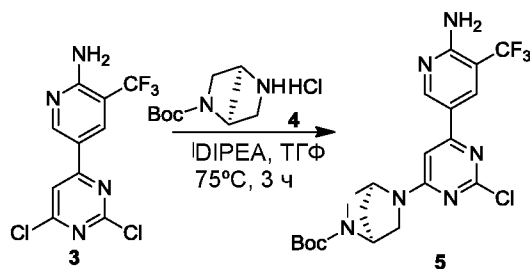
Стадия 1: Синтез 5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин

5



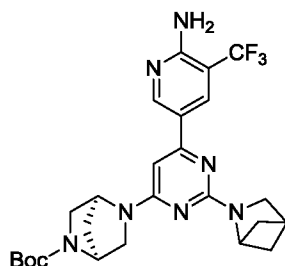
Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 2,4,6-трихлорпиримидином (300 мг, 1,64 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амином (518 мг, 1,80 ммоль) и карбонатом цезия (1,07 г, 3,27 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (4:1, 30 мл), добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (60 мг, 0,05 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (от 15% этилацетата в петролейном эфире до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (300 мг, 59,3% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 308,7$.

Стадия 2: Синтез (1S,4S)-трет-бутил-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-2,5-дизабацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата



К раствору 5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (300 мг, 0,84 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли гидрохлорид (1S,4S)-трет-бутил-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (197 мг, 0,84 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2 мл). Смесь нагревали при 75°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (от 25% этилацетата в петролейном эфире до 100% этилацетата) с получением (1S,4S)-трет-бутил-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (220 мг, 48,1% выход). ТСХ (тонкослойная хроматография) (петролейный эфир (ПЭ): этилацетат (ЭА) = 3:1, $R_f = 0,3-0,4$).

Стадия 3: Синтез (1S,4S)-трет-бутил-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-азабисцикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата



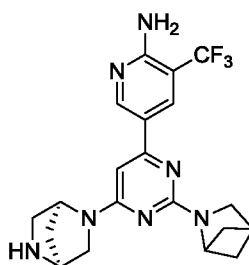
20

К раствору (1S,4S)-трет-бутил-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (220 мг, 0,47 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли гидрохлорид 2-азабисцикло[2.1.1]гексана (68 мг, 0,56 ммоль) и карбонат калия (130 мг, 0,93 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси

25

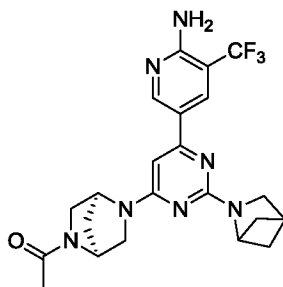
добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл (3 раза)). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (от 50% этилацетата в петролейном эфире до 100% этилацетата) с получением (1S,4S)-трет-бутил-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (130 мг, 53,7% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 518,0$.

Стадия 4: Синтез 5-(2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амина



К охлажденному во льду раствору (1S,4S)-трет-бутил-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (130 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (30 мл), подщелачивали и экстрагировали дихлорметаном (3x30 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали с получением 5-(2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (80 мг, 75,0% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 417,9$.

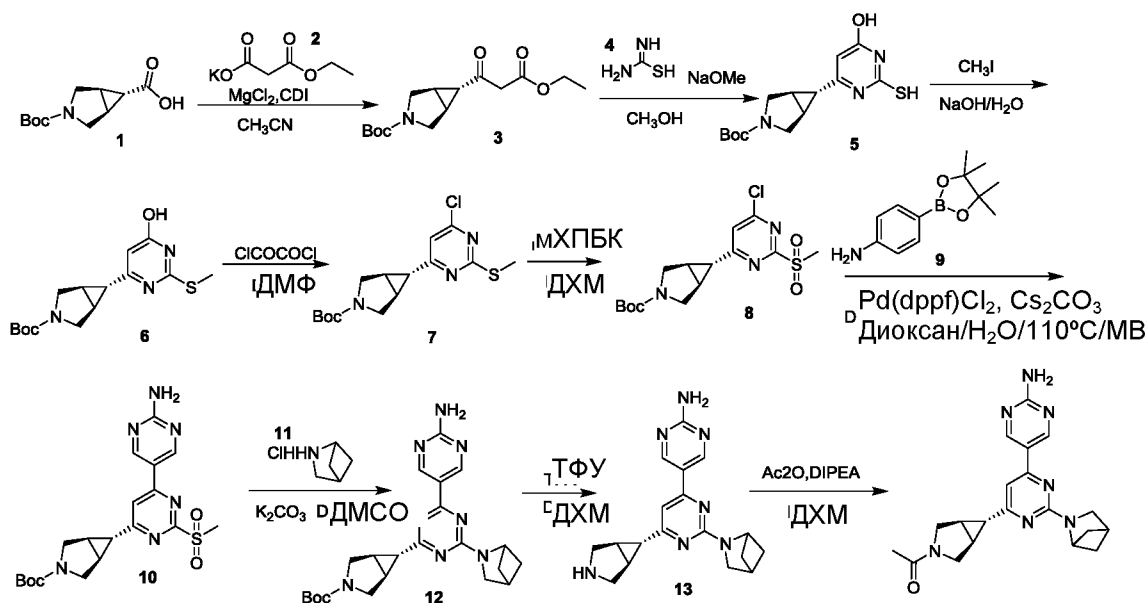
Стадия 5: Синтез 1-((1S,4S)-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этанона



- К раствору 5-(2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-2,5-
 5 диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-
 амина (80 мг, 0,22 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (46 мг,
 0,44 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,1 мл). Смесь перемешивали
 при комнатной температуре в течение 25 мин. Смесь концентрировали в вакууме,
 и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия) с получением 1-
 ((1S,4S)-5-(6-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-
 10 азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-
 ил)этанона (46,34 мг, 40,0% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 459,9$; 1H ЯМР (400
 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.53 – 6.21 (m, 1H), 5.10 –
 4.89 (m, 1H), 4.80 – 4.78 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 3.44 – 3.35
 (m, 2H), 3.23 – 2.84 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 – 1.81 (m,
 15 2H), 1.29 (d, $J = 2.0$ Гц, 2H).

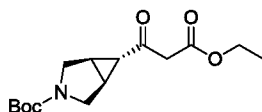
СПОСОБ С:

(1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-[4,5'-
 бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



Стадия 1: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(3-этокси-3-оксoproпаноил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата

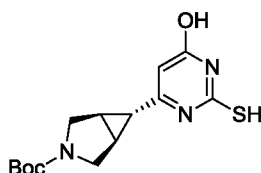
5



К раствору (1R,5S,6R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (2 г, 8,8 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (1,71 г, 10,56 ммоль). После перемешивания при 20°C в течение 1 ч к реакционной смеси добавляли хлорид магния (827 мг, 8,8 ммоль) и 3-этокси-3-оксoproпаноат калия (1,5 г, 8,8 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и очищали на флэш-колонке (60% этилацетат в петролейном эфире) с получением (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(3-этокси-3-оксoproпаноил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,5 г, 57,7% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.21 – 4.16 (m, 2H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 – 3.90 (m, 2H), 2.15 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 1.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.28 – 1.24 (m, 3H)

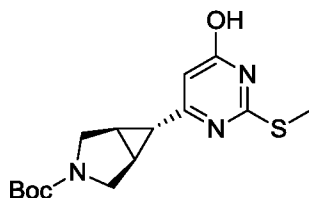
20

Стадия 2: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-гидрокси-2-меркаптопиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



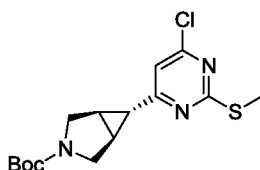
Смесь (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(3-этокси-3-оксопропаноил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (7,6 г, 25,6 ммоль), карбамимидотиокислоты (7,77 г, 102,3 ммоль) и метанолята натрия (5,52 г, 102,3 ммоль) в безводном метаноле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 16 ч. После удаления растворителя pH остатка доводили до 6 водным (2 М) раствором хлорида водорода. Смесь фильтровали, и твердое вещество представляло собой желаемый продукт (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-гидрокси-2-меркаптопиримидин-4-ил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (7 г, 88,6% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.30 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.58 – 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

Стадия 3: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-гидрокси-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



К раствору (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-гидрокси-2-меркаптопиримидин-4-ил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (7 г, 22,65 ммоль) в водном растворе гидроксида натрия (8%) добавляли йодметан (6,43 г, 45,3 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 5~6 водным (2 М) раствором хлорида водорода. Смесь фильтровали, и твердое вещество представляло собой желаемый продукт (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-гидрокси-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (6 г, неочищенный, приблизительно 65%, 53,4% выход). ЖХМС (ИЭР): [MН]⁺ = 324,1.

Стадия 4: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата

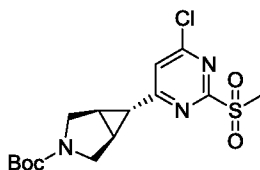


5

К раствору (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-гидрокси-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (6 г, 18,57 ммоль, 65%) в безводном дихлорметане (250 мл) добавляли оксалилдихлорид (2,83 г, 22,3 ммоль) и ДМФ (0,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и наливали в ледяную воду, включающую Et₃N. Смесь экстрагировали дихлорметаном (250 млх2). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (3,8 г, 92,7% выход).

15

Стадия 5: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



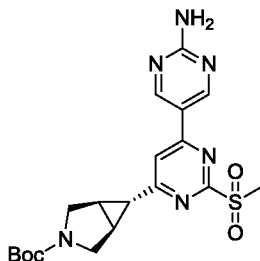
20

К раствору (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (800 мг, 2,35 ммоль) в безводном дихлорметане (40 мл) добавляли мХПБК (2 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2х50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (30% этилацетат в петролейном эфире) с получением (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-

25

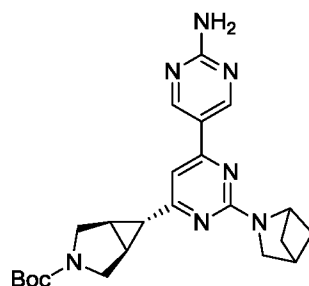
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (700 мг, 80% выход) ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.40 (s, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.47 (s, 1H).

- 5 Стадия 6: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



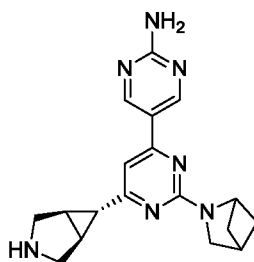
- 10 Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилатом (820 мг, 2,2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилином (972 мг, 4,4 ммоль) и карбонатом цезия (1,43 г, 4,4 ммоль) в смеси диоксан/вода (5:1, 15 мл), добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-
15 палладия(II) дихлорид (161 мг, 0,22 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (от 25% этилацетата в петролейном эфире до 100% этилацетата) с получением
20 (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (700 мг, 94,7% выход). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}]^+ = 432,8$.

- 25 Стадия 7: Синтез (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



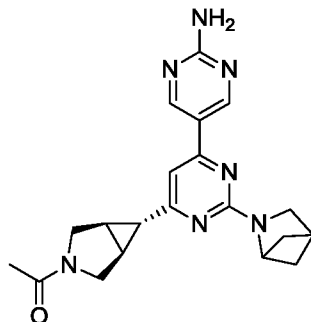
К раствору (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(метилсульфонил)-[4,5'-
 бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (200 мг, 0,46
 5 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли гидрохлорид 2-азабицикло[2.1.1]гексана (109,5
 мг, 0,92 ммоль) и карбонат калия (127 мг, 0,92 ммоль). Смесь перемешивали при
 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь
 экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Органический слой концентрировали и
 очищали колоночной флэш-хроматографией (75% этилацетат в петролейном
 10 эфире) с получением (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(2-
 азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-
 3-карбоксилата (140 мг, 70% выход). ТСХ (ЭА, $R_f = 0,3 \sim 0,4$).

Стадия 8: Синтез 2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1R,5S,6R)-3-
 15 азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина



К охлажденному во льду раствору (1R,5S,6R)-трет-бутил-6-(2'-амино-2-(2-
 20 азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-
 3-карбоксилата (120 мг, 0,276 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли
 трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь подогревали до комнатной температуры.
 Через 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2-
 азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-[4,5'-
 25 бипиримидин]-2'-амина (90 мг, 97,3% выход). Полученный в результате остаток
 использовали без дополнительной очистки. ТСХ (ЭА, $R_f = 0$).

Стадия 9: Синтез 1-((1R,5S,6r)-6-(2'-амино-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-[4,5'-бипириимидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этанона



5

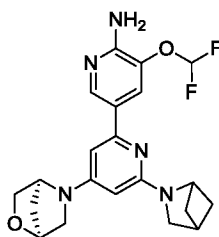
К раствору 2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-[4,5'-бипириимидин]-2'-амина (80 мг, 0,24 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (62 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли уксусный ангидрид (49 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителя остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (ОФ-ЖХ) (основные условия) с получением 1-((1R,5S,6R)-6-(2'-амино-2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-[4,5'-бипириимидин]-6-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этанона (88 мг, 97,2% выход). ЖХМС (ИЭР): [МН]⁺ = 377,8; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.95 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H).

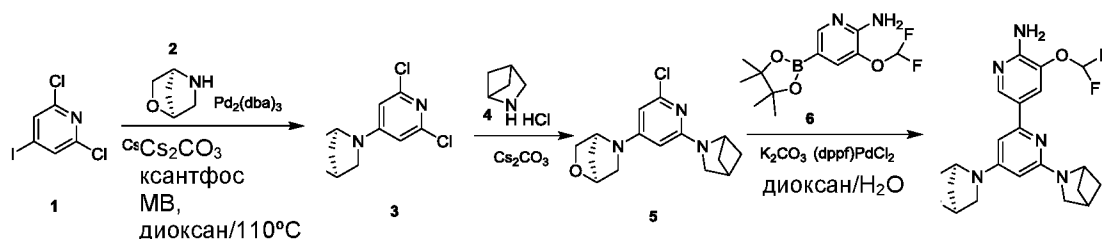
15

СПОСОБ D:

20

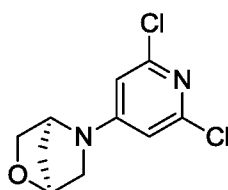
Получение 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина





Стадия 1: Синтез (1S,4S)-5-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана

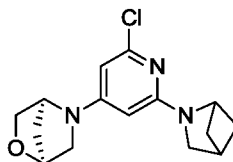
5



Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 2,6-дихлор-4-йодпиридином (100 мг, 0,37 ммоль), (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (49,19 мг, 0,44 ммоль) и карбонатом цезия (66,29 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (5 мл), добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,5 мг, 0,048 ммоль) и ксантифос (3,5 мг, 0,048 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали ТСХ (ПЭ: ЭА= 2:1) с получением (1S,4S)-5-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (40 мг, 35% выход).

Стадия 2: Синтез (1S,4S)-5-(2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-хлорпиридин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана

20



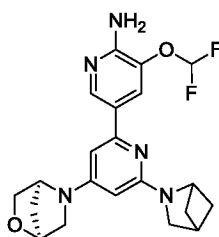
Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (100 мг, 0,41 ммоль) и гидрохлоридом 2-азабицикло[2.1.1]гексана (244 мг, 2,04 ммоль) в N-метилпирролидоне (NMP) (3 мл), добавляли карбонат цезия (1,33 г, 4,08 ммоль).

25

Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали ТСХ (ПЭ: ЭА = 1:1) с получением соединения 5 (80 мг, 77,7% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 291,8$.

5

Стадия 3: Синтез 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина



10

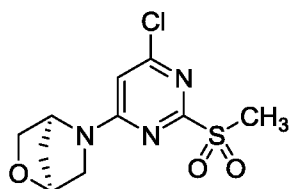
Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-6-хлорпиридин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (70 мг, 0,24 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (75,53 мг, 0,26 ммоль) и карбонатом калия (66,29 мг, 0,48 ммоль) в смеси диоксан/вода (5:1, 3,0 мл), добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (3,5 мг, 0,048 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали ОФ-ЖХ (основные условия) с получением 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина (24,55 мг, 24,6% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 416,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.76 – 4.74 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.45 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.27 – 1.26 (m, 2H).

25

СПОСОБ Е:

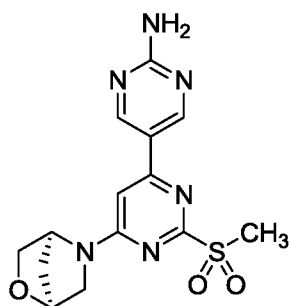
Стадия 1 – Синтез (1S,4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфонил-пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (70929-339-С)

30



К раствору 4,6-дихлор-2-метилсульфонил-пиримидина (3,41 г, 15 ммоль) и гидрохлорида (1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептана (2,03 г, 15,0 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (40,5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (6,60 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали до твердого вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием колонки 80 г с градиентом от 0% до 100% этилацетата в гептане. Объединенные фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфонил-пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептана (3,03 г). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.30 (s, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H).

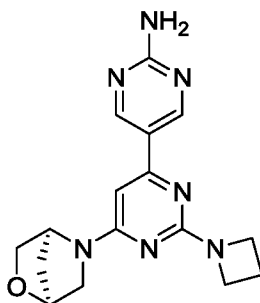
Стадия 2 – Синтез 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амина (70929-339-E)



К раствору (1S,4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфонил-пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептана (500 мг, 1,73 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амина (382 мг, 1,73 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63,8 мг, 0,0863 ммоль) в ацетонитриле (6,90 мл) добавляли ацетат калия в воде (3,45 мл) во флаконе для микроволнового реактора, оборудованном мешалкой. Смесь нагревали в

микроволновом реакторе при 110°C в течение 5 мин. Твердое вещество промывали этилацетатом (5 мл), фильтровали в вакууме с получением 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(метилсульфонил)-[4,5'-бипиридин]-2'-амин (598 мг, неочищенный). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.02 (d, J = 5.6, 2.8 Гц, 2H), 7.40-6.97 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.14 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 4.76 (d, J = 27.9 Гц, 1H), 3.82 (d, J = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.35 (d, J = 6.1 Гц, 3H), 1.95 (d, J = 22.0 Гц, 2H).

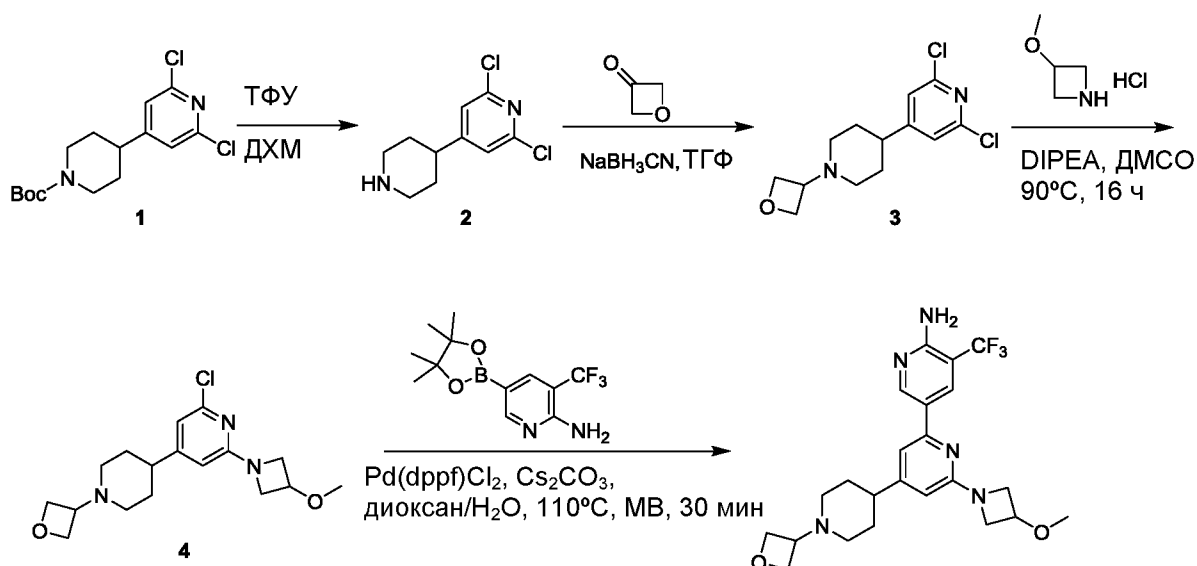
Стадия 3 – Синтез 2-(азетидин-1-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-[4,5'-бипиридин]-2'-амин



5-[2-Метилсульфонил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин (30,0 мг, 0,861 ммоль), гидрохлорид азетидина (24,7 мг, 0,258 ммоль), карбонат калия (71,4 мг, 0,517 ммоль) и 1-метил-2-пирролидинон (0,861 мл) объединяли в реакционной колбе и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, используя градиент от 20% до 60% ацетонитрила в 0,1% гидроксиде аммония в воде. Объединенные фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(азетидин-1-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-[4,5'-бипиридин]-2'-амин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.87 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.77 (dd, J = 7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.43 (dd, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (p, J = 7.5 Гц, 2H), 1.85 (s, 2H).

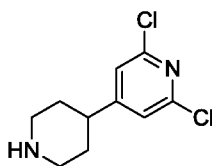
СПОСОБ F:

Получение 6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин



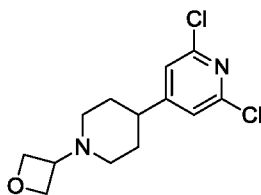
Стадия 1: Синтез 2,6-дихлор-4-(пиперидин-4-ил)пиридина

5



К раствору трет-бутил-4-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 6,06 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (ТФУ) (3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали с получением 2,6-дихлор-4-(пиперидин-4-ил)пиридина в виде соли ТФУ, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 231,1$.

15 Стадия 2: Синтез 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридина

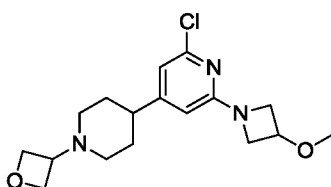


20 Раствор 2,6-дихлор-4-(пиперидин-4-ил)пиридина (2 г, 8,7 ммоль) и оксетан-3-она (6,26 г, 87 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при 70°C в течение 30 мин,

а затем к смеси добавляли цианоборгидрид натрия (2,74 г, 43,5 ммоль), и раствор смеси перемешивали при 70°C дополнительно в течение 30 мин. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (30% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридина (2 г, 88,7% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 286,7$.

Стадия 3: Синтез 2-хлор-6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридина

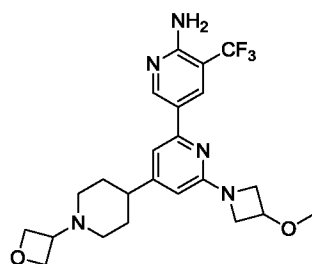
10



Смесь 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридина (450 мг, 1,57 ммоль), гидрохлорида 3-метоксiazетидина (963 мг, 7,83 ммоль) и DIPEA (3 мл, 16,9 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь наливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , выпаривали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (30% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-хлор-6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридина (320 мг, 60,3% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 337,8$

20

Стадия 4: Синтез 6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амина



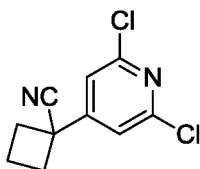
25

К раствору 2-хлор-6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридина (80 мг, 0,24 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (140 мг, 0,48 ммоль) и карбоната цезия (160 мг, 0,48 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (5:1, 4 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (18 мг, 0,024 ммоль) в атмосфере азота. Смесь облучали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин (68,3 мг, 61,5% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 464$, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.745 (s, 1H), δ 8.363 (s, 1H), δ 8.232 (s, 1H), δ 8.832 (s, 1H), δ 6.109 (s, 1H), δ 5.642 (s, 2H), δ 4.74-4.67 (m, 4H), δ 4.39-4.22 (m, 3H), δ 3.94-3.90 (m, 2H), δ 3.63-3.56 (m, 1H), δ 3.346 (s, 3H), δ 2.980 (d, $J=10.8$ Гц, 2H), δ 2.55-2.46 (m, 1H), δ 2.06-1.99 (m, 1H), δ 1.93-1.87 (m, 4H). ЖХМС: 464,0 (M+1).

СПОСОБ G:

6-(3-Метоксiazетидин-1-ил)-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5'-(трифторметил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин

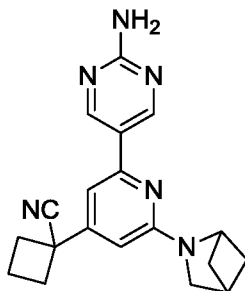
Стадия 1: 1-(2,6-дихлор-4-пиридил)циклобутанкарбонитрил



К перемешиваемому раствору 2,4,6-трихлорпиридина (1,00 г, 5,48 ммоль) и циклобутанкарбонитрила (0,53 мл, 5,5 ммоль) в безводном ТГФ (27 мл) при -78°C и в атмосфере азота добавляли бис(триметилсилил)амид лития (6,0 мл, 6,0 ммоль, 1,0 М раствор в ТГФ). Охлаждающую баню удаляли, и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали CH_2Cl_2 , и органические вещества высушивали над $MgSO_4$. После концентрирования реакционной смеси остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 гептаны/ $EtOAc$ – 85:15 гептаны/ $EtOAc$) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого

твёрдого вещества (0,995 г, 76%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 (s, 2H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.40 (m, 3H), 2.23 – 2.08 (m, 1H).

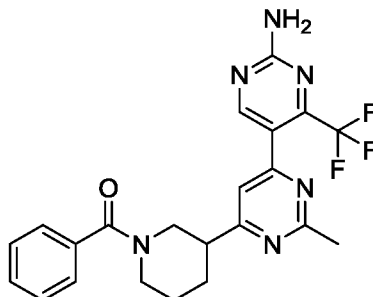
Стадия 2: 1-[2-(2-аминопиридин-5-ил)-6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-пиридил]циклобутанкарбонитрил



К раствору 1-(2,6-дихлор-4-пиридил)циклобутанкарбонитрила (100 мг, 0,440 ммоль) в безводном ДМСО (0,44 мл) добавляли гидрохлорид 2-азабицикло[2.1.1]гексана (60 мг, 0,48 ммоль) и карбонат калия (122 мг, 0,881 ммоль). Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 92 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали водой (2х), соляным раствором (1х) и высушивали над MgSO_4 и концентрировали до сухого состояния. К неочищенному продукту добавляли следующие соединения: 2-аминопиридин-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир (110 мг, 0,48 ммоль), хлор(2-дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-дифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (16,6 мг, 0,0220 ммоль), 2-дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил (21,4 мг, 0,0440 ммоль) и трехосновный фосфат калия (289 мг, 1,32 ммоль). В потоке азота добавляли безводный дегазированный ТГФ (1,3 мл) и дегазированную воду (0,22 мл), и флакон плотно герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до кт и фильтровали через целлит, промывая CH_2Cl_2 . Остаток, полученный после концентрирования, очищали ОФ-ЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твёрдого вещества (85,4 мг, 58% за 2 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.92 (s, 2H), 7.10 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.46 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 4.95 – 4.81 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.39 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 2H).

СПОСОБ Н:

[3-[6-[2-амино-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-метил-пиримидин-4-ил]-1-пиперидил]-фенил-метанон



5

Раствор трет-бутил-3-(6-хлор-2-метил-пиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин (40 мг, 0,14 ммоль, 1,10 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)] (10 мг, 0,013 ммоль, 0,1 экв.) в ацетонитриле (1,0 мл) смешивали с 1 М раствором карбоната калия в воде (420 мкл, 0,42 ммоль, 3,2 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3 мл) и H₂O (2 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и пропускали через фильтр. Полученную в результате органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт смешивали с метанолом (1,0 мл) и 4 М хлоридом водорода в диоксане (325 мкл, 1,3 ммоль, 10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Раствор неочищенного продукта, бензойной кислоты (15 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), 2-1Н-бензотриазол-1-ил-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата (НВТУ) (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (90 мкл, 0,65 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФ (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18 19x150; подвижная фаза: CH₃CN:NH₄CO₃/H₂O (10 ммоль/л) = 5%-85%, 10 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением 21,8 мг (38%) [3-[6-[2-амино-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-метил-пиримидин-4-ил]-1-пиперидил]-фенил-метанона в виде беловатого твердого вещества, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.65 –

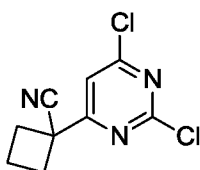
25

4.37 (m, 1H), 4.08 (q, J = 5.3 Гц, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 3.14 – 2.89 (m, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.50 (m, 3H).

СПОСОБ I:

5 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]циклобутанкарбонитрил

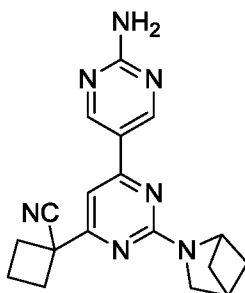
Стадия 1: 1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклобутанкарбонитрил



10

К перемешиваемому раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (1,00 г, 5,45 ммоль) и циклобутанкарбонитрила (0,53 мл, 5,5 ммоль) в безводном ТГФ (27 мл) при -78°C и в атмосфере азота добавляли бис(триметилсилил)амид лития (6,0 мл, 6,0 ммоль, 1,0 М раствор в ТГФ) в течение 3 мин. Охлаждающую баню удаляли еще через 5 мин, и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl, экстрагировали CH₂Cl₂, и органические вещества высушивали над MgSO₄. После концентрирования реакционной смеси остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 гептаны/EtOAc – 85:15 гептаны/EtOAc) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного твердого вещества (0,147 г, 12%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 1H).

20 Стадия 2: 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]циклобутанкарбонитрил

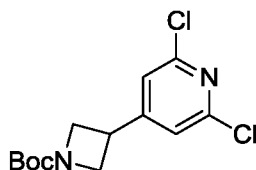


Во флакон взвешивали 1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклобутанкарбонитрил (64,2 мг, 0,281 ммоль), 2-аминопиридин-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир (64,2 мг, 0,281 ммоль), 5 тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (16,3 мг, 5 моль%) и карбонат натрия (90 мг, 0,84 ммоль). В потоке азота добавляли безводный дегазированный ТГФ (0,84 мл) и дегазированную воду (0,14 мл), и флакон плотно герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 68 ч, охлаждали до кт, фильтровали через целлит, промывая CH_2Cl_2 , и концентрировали до сухого 10 состояния. К этому неочищенному продукту добавляли гидрохлорид 2-азабицикло[2.1.1]гексана (49 мг, 0,39 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,147 мл, 0,844 ммоль) и безводный ДМФ (1,1 мл). Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4,5 ч. После охлаждения до кт смесь концентрировали, и остаток подвергали очистке ОФ-ЖХ с получением 15 соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (36,9 мг, 39% за 2 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (t, J = 74.0 Гц, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 2H).

20

СПОСОБ J:

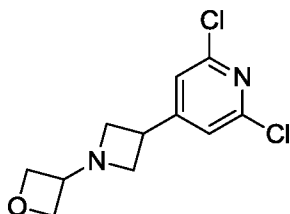
Стадия 1: трет-бутил-3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)азетидин-1-карбоксилат



25 В атмосфере азота цинковую пыль (6,91 г, 105 ммоль) суспендировали в N,N-диметилацетамиде (10 мл) и добавляли 1,2-дибромэтан (1,08 мл, 12,4 ммоль) с последующим осторожным добавлением триметилсилилхлорида (1,61 мл, 12,4 ммоль), который осторожно добавляли в течение 5 мин, пока колба стояла на слое льда. Баню удаляли, и после перемешивания еще в течение 15 30 мин добавляли раствор N-(трет-бутоксикарбонил)-3-йодазетидина (25,1 г, 86,9 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (30 мл) в течение 30 мин, и перемешивание продолжали дополнительно в течение 30 мин. В открытой атмосфере эту смесь

как можно быстрее фильтровали через целлит, промывая N,N-диметилацетамидом (100 мл). Полученный в результате желтый раствор вводили в отдельно подготовленный, продутый азотом сосуд, содержащий [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,56 г, 3,10 ммоль), йодид меди(I) (1,18 г, 6,21 ммоль) и 2,6-дихлор-4-йодпиридин (17,0 г, 62,1 ммоль), и эту смесь перемешивали при 80°C в течение 19,5 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3х). На третий раз было необходимо фильтрование через целлит, чтобы разделить эмульсию, после чего органические вещества промывали соляным раствором, а затем высушивали над MgSO₄. После освобождения от летучих веществ полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 – 70:30 гептаны/EtOAc) с получением трет-бутил-3-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (10,98 г, 58%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.22 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 8.7, 5.6 Гц, 2H), 3.92 (dd, J = 8.7, 5.6 Гц, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Стадия 2: 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)пиридин



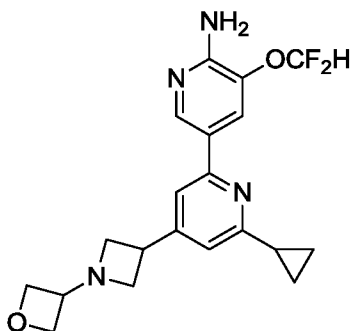
20

Раствор трет-бутил-3-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,940 г, 3,10 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3,1 мл) перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали до сухого состояния с получением соли ТФУ в виде белого твердого вещества. Твердое вещество ресуспендировали в безводном ТГФ (12,4 мл) и подвергали взаимодействию с триэтиламином (2,62 мл, 18,6 ммоль) и 3-оксетанолом (0,60 мл, 9,3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,07 г, 9,30 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 18,5 ч при 35°C. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и органические вещества высушивали над MgSO₄. В результате концентрирования получили достаточно чистый 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-

30

ил)пиридин в виде желтой жидкости (640 мг, 80% за 2 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27 (s, 2H), 4.72 (dd, $J = 6.5, 5.3$ Гц, 2H), 4.54 (dd, $J = 6.5, 5.3$ Гц, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 2H).

- 5 Стадия 3: 6-циклопропил-5'-(дифторметокси)-4-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин

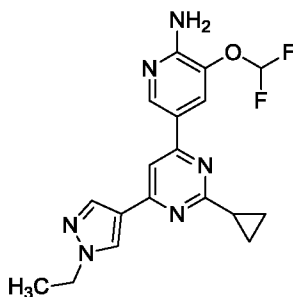


- 10 Во флакон загружали 2,6-дихлор-4-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)пиридин (133 мг, 0,513 ммоль), ацетат палладия(II) (5,8 мг, 5 моль%), бутилди-1-адамантилфосфин (14,5 мг, 7,5 моль%), циклопропилтрифторборат калия (79,9 мг, 0,523 ммоль) и карбонат цезия (502 мг, 1,54 ммоль) и продували азотом, после чего добавляли дегазированный толуол (2,6 мл) и деионизированную воду
- 15 (0,25 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение ночи, а затем охлаждали до кт. К смеси добавляли 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (220 мг, 0,770 ммоль), хлор(2-дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-дифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (38,7 мг, 0,0513 ммоль), 2-
- 20 дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил (50,0 мг, 0,103 ммоль) и моногидрат трехосновного фосфата калия (366 мг, 1,54 ммоль). Флакон продували газом азотом, герметично закрывали и перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до кт смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный таким образом остаток реакционной смеси очищали
- 25 колоночной флэш-хроматографией (100:0 – 80:20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) и ОФ-ЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (22,9 мг, 12% за 2 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.53 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.17 (t, $J = 74.0$ Гц, 1H), 7.16 (s, 1H),

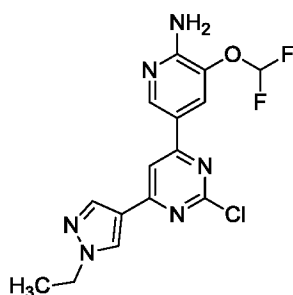
6.35 (br s, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 4H).

СПОСОБ К:

- 5 5-(2-Циклопропил-6-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



- 10 Стадия 1: Синтез 5-(2-хлор-6-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



- 15 Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)-пиридин-2-амином (0,10 г, 0,33 ммоль), 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,080 г, 0,35 ммоль) и карбонатом цезия (160 мг, 0,49 ммоль) в смеси 4:1 1,4-диоксан/вода (4,0 мл), добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (22 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 50°C в течение 15 мин. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток
- 25 очищали колоночной флэш-хроматографией (16% этилацетат в петролейном

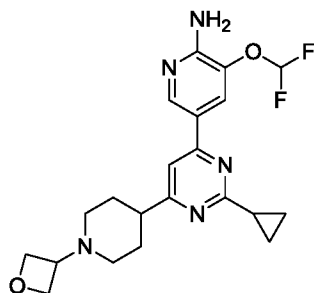
эфире → 100% этилацетат) с получением 5-(2-хлор-6-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (0,090 г, 75% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 366,8$.

5 Стадия 2: Синтез 5-(2-циклопропил-6-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

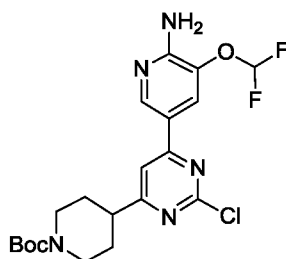
Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 5-(2-хлор-6-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амином (0,090 г, 0,25 ммоль), циклопропилбороновой кислотой (43 мг, 0,49 ммоль), (1S,3R,5R,7S)-
10 1,3,5,7-тетраметил-8-фенил-2,4,6-триокса-8-фосфоадамантаном (6 мг, 0,02 ммоль), карбонатом цезия (160 мг, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл), добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (19 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 130°C в течение 2 ч. Реакционный раствор экстрагировали
15 этилацетатом (2x20 мл). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(2-циклопропил-6-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (23 мг, 25% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 373,1$.
20 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.62 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.57 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

СПОСОБ L:

25 5-(2-Циклопропил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

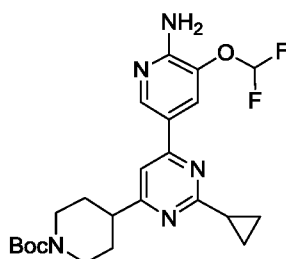


30 Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Во флакон для микроволнового реактора, загруженный трет-бутил-4-(2,6-
 5 дихлорпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (150 мг, 0,45 ммоль), 3-
 (дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-
 амином (155 мг, 0,541 ммоль), ацетатом калия (62 мг, 0,63 ммоль), карбонатом
 натрия (67 мг, 0,63 ммоль) в смеси 5:1 ацетонитрил/вода (3,0 мл) добавляли
 бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (32 мг,
 10 0,045 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали
 микроволновым излучением при 140°C в течение 40 мин. Реакционную смесь
 фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате
 остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (1:1 петролейный
 эфир/этилацетат) с получением трет-бутил-4-(6-(6-амино-5-
 15 (дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата
 (0,070 г, 34% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 456,1$.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-4-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-
 ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата

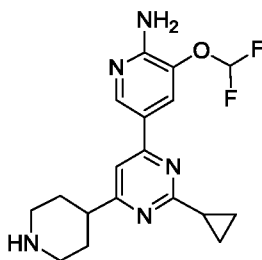


20

К раствору трет-бутил-4-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-
 хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,13 ммоль),
 циклопропилбороновой кислоты (23 мг, 0,26 ммоль), фосфата калия (56 мг, 0,26
 25 ммоль) и (1S,3R,5R)-1,3,5,7-тетраметил-8-фенил-2,4,6-триокса-8-
 фосфоадамантиана (0,4 мг, 0,001 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли

трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (12 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь продували азотом (3 мин) и нагревали при 110°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (2x20 мл). Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (15:1 дихлорметан/метанол) получили трет-бутил-4-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25 мг, 41% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 462,2$.

Стадия 3: Синтез 5-(2-циклопропил-6-(пиперидин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



К раствору трет-бутил-4-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (25 мг, 0,054 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли 4 М хлорид водорода в этилацетате (2 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4: Синтез 5-(2-циклопропил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

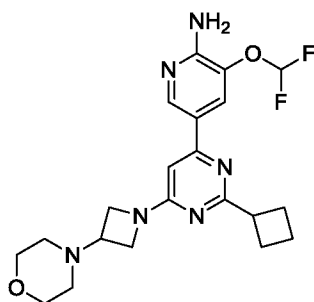
К раствору 5-(2-циклопропил-6-(пиперидин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (0,020 г, 0,054 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли оксетан-3-он (8 мг, 0,1 ммоль) и цианоборгидрид натрия (7 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получили 5-(2-циклопропил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-

амин (3 мг, 6% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 418,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.59 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 – 4.71 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 6H), 1.17 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

5

СПОСОБ М:

5-[2-Циклобутил-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-
(дифторметокси)пиридин-2-амин



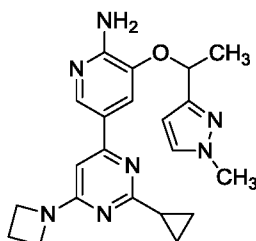
10

В атмосфере азота высушенную в пламени магниевую стружку (120 мг, 4,9 ммоль) суспендировали в безводном тетрагидрофуране (1,2 мл). При быстром перемешивании добавляли 1,2-дибромэтан (10 мкл, 0,12 ммоль) с последующим
15 добавлением по каплям бромциклобутана (230 мкл, 2,4 ммоль). Через 30 мин полученный таким образом гомогенный раствор добавляли в отдельный сосуд, продутый азотом, содержащий ацетилацетонат железа(III) (2,2 мг, 0,0061 ммоль) и
5-(2-хлор-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-
(дифторметокси)пиридин-2-амин (50 мг, 0,12 ммоль) в безводном N-метилпирролидиноне (80 мкл). Через 5 мин реакционную смесь разбавляли
20 дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. После высушивания органических веществ ($MgSO_4$) в результате очистки препаративной ВЭЖХ получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (23,7 мг, 45%); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 8.63 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.18 (t, $J_{HF} = 73.8$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.10 (dd, $J = 8.9, 7.2$ Гц, 2H), 3.89 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Гц, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 6H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.04 – 1.79 (m, 2H).

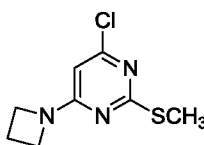
25

СПОСОБ N:

5-(6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-3-(1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этокси)пиридин-2-амин – энантиомер 1 и энантиомер 2

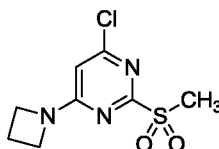


Стадия 1: Синтез 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-(метилтио)пиримидина



Раствор 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидина (5,0 г, 26 ммоль), гидрохлорида азетидина (2,64 г, 28,2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (9,4 г, 77 ммоль) в диметилсульфоксиде (25 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-(метилтио)пиримидина (4,0 г, выход 72%, неочищенный).

Стадия 2: Синтез 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина

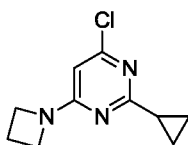


К раствору 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-(метилтио)пиримидина (4,0 г, 16 ммоль) в безводном дихлорметане (200 мл) добавляли мета-хлорпербензойную

кислоту (12,8 г, 51,9 ммоль) при 15°C. Через 20 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2x100 мл). Органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (35% → 40% этилацетат в петролейном эфире) получили 4-

5 (азетидин-1-ил)-6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин (2,4 г, 52% выход).

Стадия 3: Синтез 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-циклопропилпиримидина



10

К охлажденному во льду раствору 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (0,40 г, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли циклопропилмагния бромид (20 мл, 0,5 М в тетрагидрофуране). Через

15 2 ч добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (20%

20 → 25% этилацетат в петролейном эфире) получили 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-циклопропилпиримидин (110 мг, 32% выход).

Стадия 4: Синтез 5-(6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-3-(1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этокси)пиридин-2-амин

25 Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-циклопропилпиримидином (110 мг, 0,52 ммоль), 3-(1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (270 мг, 0,79 ммоль, получен путем выполнения методики, описанной для получения 3-(1-(пиридин-2-ил)этокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

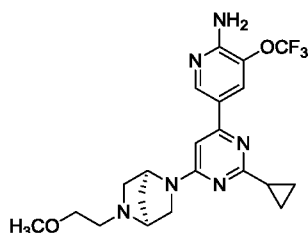
30 2-ил)пиридин-2-амин и получения некритических изменений) и карбонатом цезия (342 мг, 1,05 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (3,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (38,4 мг, 0,0525 ммоль) в

атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

- 5 Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией с получением энантиомера 1: 5-(6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-3-(1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этокси)пиридин-2-амин (6,8 мг, 3,3% выход), ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 392,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.10 (t, $J = 7.6$ Гц, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.14–1.09 (m, 2H), 0.93–0.90 (m, 2H). Энантиомер 2: 5-(6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-3-(1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этокси)пиридин-2-амин (2,6 мг, 1,3% выход), МС (ИЭР) $[M]^+ = 392,1$ 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.11 (t, $J = 7.4$ Гц, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 0.95 – 0.92 (m, 2H).

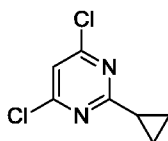
СПОСОБ О:

- 20 5-[2-Циклопропил-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



Стадия 1: Синтез 4,6-дихлор-2-циклопропилпиримидина

25



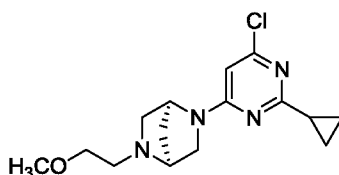
К охлажденному во льду раствору 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (430 мг, 1,9 ммоль) в безводном

тетрагидрофуране (10 мл) добавляли циклопропилмагния бромид (20 мл, 0,5 М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор карбоната калия (50 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл).

5 Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (5% этилацетат в петролейном эфире) получили 4,6-дихлор-2-циклопропилпиримидин (300 мг, 80% чистота, 66% выход).

10

Стадия 3: Синтез (1S,4S)-2-(6-хлор-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана



15

Суспензию 4,6-дихлор-2-циклопропилпиримидина (200 мг, 80% чистота, 1 ммоль), (1S,4S)-2-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (165 мг, 1,06 ммоль) и карбоната калия (219 мг, 1,59 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат
20 экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (1:1 петролейный эфир/этилацетат) получили (1S,4S)-2-(6-хлор-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан (60 мг, 20% выход). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 308,9$.

25

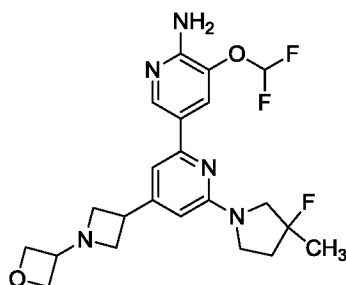
Стадия 4: Синтез 5-(2-циклопропил-6-((1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-2-(6-хлор-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-
30 диазабицикло[2.2.1]гептаном (60 мг, 0,2 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амином (88,6 мг, 0,291

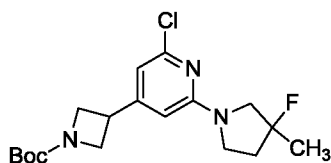
ммоль) и карбонатом цезия (126,6 мг, 0,388 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (2,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (14,2 мг, 0,0194 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(2-циклопропил-6-((1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин (27 мг, 31% выход). МС (ИЭР): $[M]^+ = 451,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.37 – 3.35 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

СПОСОБ Р:

3-(Дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин – энантиомер 1 и энантиомер 2



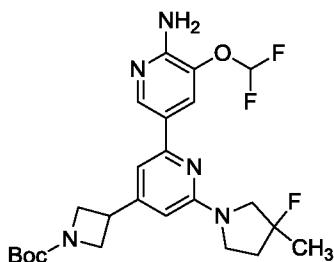
Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-(2-хлор-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата



Раствор трет-бутил-3-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,49 ммоль), гидрохлорида 3-фтор-3-метилпирролидина (343 мг, 2,47 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (639 мг, 4,95 ммоль) в N,N-

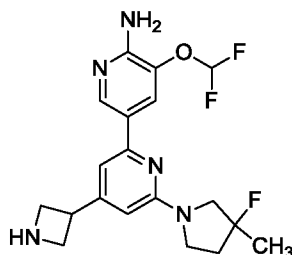
диметилформаamide (5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь наливали в воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (20% этилацетат в петролейном эфире) получили трет-бутил-3-(2-хлор-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилат (165 мг, 90% выход).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-(6'-амино-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)азетидин-1-карбоксилата



К смеси трет-бутил-3-(2-хлор-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)-азетидин-1-карбоксилата (165 мг, 0,45 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (191 мг, 0,67 ммоль) и карбоната цезия (440 мг, 1,35 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (8 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (33 мг, 0,05 ммоль) в атмосфере азота. Полученный в результате раствор нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь наливали в воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (20% этилацетат в петролейном эфире) получили трет-бутил-3-(6'-амино-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)азетидин-1-карбоксилат (180 мг, 81% выход).

Стадия 3: Синтез 4-(азетидин-3-ил)-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амина



5

Раствор трет-бутил-3-(6'-амино-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-[2,3'-бипиридин]-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,24 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 4-(азетидин-3-ил)-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амина, который использовали без дополнительной очистки.

15 Стадия 4: Синтез 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин – энантиомер 1 и энантиомер 2

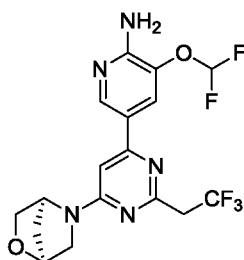
К раствору 4-(азетидин-3-ил)-5'-(дифторметокси)-6-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин (95 мг, 0,24 ммоль) и оксетан-3-она (87 мг, 1,2 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (512 мг, 2,41 ммоль). Суспензию нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате неочищенный продукт очищали хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией с получением энантиомера 1: 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин (15,5 мг, 14,4% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 449,9$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.57 (m, 2H), 3.82–3.76 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d, $J_{HF} = 20.4$ Гц, 3H) и энантиомера 2: 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-4-[1-

30

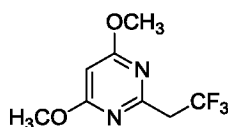
(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин (15,5 мг, 14,4% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 449,9$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t, $J_{HF} = 73.6$ Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 2H), 3.82–3.79 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d, $J_{HF} = 20.4$ Гц, 3H).

СПОСОБ Q:

3-(Дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин

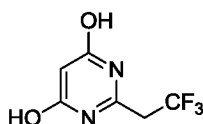


Стадия 1: Синтез 4,6-диметокси-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин



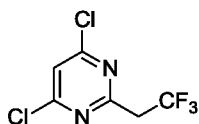
К раствору дигидрохлорида диметилмалонимидата (1,39 г, 6,83 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при $-50^\circ C$ добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,41 г, 34,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Через 20 мин добавляли 3,3,3-трифторпропаноилхлорид (1,00 г, 6,83 ммоль) при $-30^\circ C$. Полученную в результате смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 ч и разбавляли водой (40 мл). Органические вещества отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (5% этилацетат в петролейном эфире) получили 4,6-диметокси-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин (150 мг, 10% выход) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.97 (s, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.58 (q, $J_{HF} = 10.4$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез 2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4,6-диола



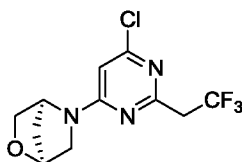
Раствор 4,6-диметокси-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидина (0,60 г, 2,7 ммоль), хлортриметилсилана (880 мг, 8,1 ммоль) и йодида натрия (1,21 г, 8,10 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при 90°C микроволновым излучением в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного 2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4,6-диола (800 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез 4,6-дихлор-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидина



Раствор 2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4,6-диола (100 мг, 0,5 ммоль) в фосфорилтрихлориде (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2x15 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (10:1 петролейный эфир/этилацетат) получили 4,6-дихлор-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин (0,020 г, 17% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 3.77 (q, $J_{\text{HF}} = 10.0$ Гц, 2H).

Стадия 4: Синтез (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана



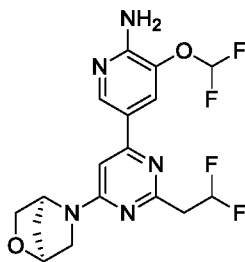
Раствор 4,6-дихлор-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидина (100 мг, 0,433 ммоль), гидрохлорида (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (88 мг, 0,649 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (280 мг, 2,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлажда-
 5 до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (5:1 петролейный
 10 эфир/этилацетат) получили (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан (0,070 г, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин

Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (0,070 г, 0,24 ммоль), 3-(диформетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (149 мг, 0,477 ммоль) и карбонатом цезия (155 мг, 0,477
 20 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (3,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (17,4 мг, 0,0238 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 30 мин. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над
 25 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получили 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин (38 мг, 39% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 417,9$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H),
 30 8.00 (s, 1H), 6.60 (t, $J_{HF} = 72.0$ Гц, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.26 (br.s, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.52 – 3.63 (m, 4H), 2.02 (m, 2H).

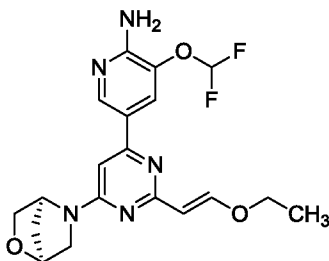
СПОСОБ R:

5-[2-(2,2-Дифторэтил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



5

Стадия 1: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-((E)-2-этоксивинил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



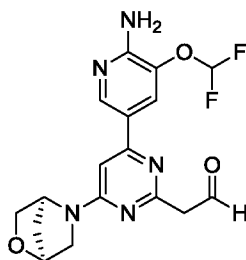
10 Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амином (0,300 г, 0,811 ммоль), (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (0,241 г, 1,22 ммоль) и карбонатом цезия (0,793 г, 2,43 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (3,0 мл) добавляли 1,1'-

15 бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (0,10 г, 0,13 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в

20 результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (66% этилацетат в петролейном эфире) с получением 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-((E)-2-этоксивинил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (311 мг, 94,8% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 406,2$.

25

Стадия 2: Синтез 2-(4-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетальдегида



5

Раствор 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-((E)-2-этоксивинил)-пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (0,300 г, 0,739 ммоль) в смеси 1:1 дихлорметан/трифторуксусная кислота (10 мл) перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученное в результате желтое твердое вещество (351 мг, выход 100%, неочищенный) использовали без дополнительной очистки.

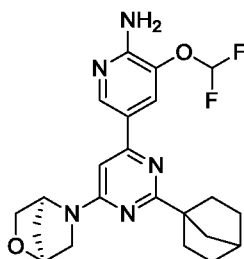
Стадия 3: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторэтил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

К охлажденному во льду раствору 2-(4-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетальдегида (0,200 г, 0,531 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (171 мг, 1,06 ммоль). Через 2 мин смесь распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и дихлорметаном (20 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (этилацетат) с получением 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторэтил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (5,1 мг, 2,4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 400,2$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, $J_{HF} = 73.6$ Гц, 1H), 6.33 – 6.62 (m, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 – 3.30 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

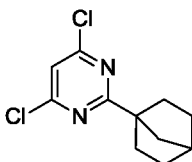
СПОСОБ S:

3-(Дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-ил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин

5



Стадия 1: Синтез 2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-4,6-дихлорпиримидина



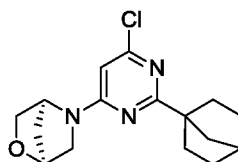
10

К дегазированной смеси 4,6-дихлорпиримидина (1,0 г, 6,7 ммоль), бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (2,82 г, 20,1 ммоль) и нитрата серебра (2,28 г, 13,4 ммоль) в смеси 3:1 ацетонитрил/вода (20 мл) при 80°C добавляли раствор персульфата аммония (1,53 г, 6,71 ммоль) в воде (5 мл).

15 Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор гидроксида аммония (8 мл) в воде (32 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3x30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате

20 очистки колоночной флэш-хроматографией (10% этилацетат в петролейном эфире) получили 2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-4,6-дихлорпиримидин (340 мг, 21% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.00 – 2.06 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 6H), 1.43 – 1.48 (m, 2H).

25 Стадия 2: Синтез (1S,4S)-5-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана



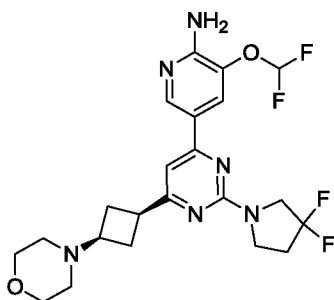
Раствор 2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-4,6-дихлорпиримидина (0,10 г, 0,41 ммоль), гидрохлорида (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (56 мг, 0,41 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (159 мг, 1,23 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (25% этилацетат в петролейном эфире) с получением (1S,4S)-5-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (0,10 г, 80% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 306,1$.

Стадия 3: Синтез 3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-ил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амина

Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (0,080 г, 0,26 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (0,090 г, 0,31 ммоль) и карбонатом цезия (170 мг, 0,52 ммоль) в смеси 5:1 ацетонитрил/вода (3,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (19 мг, 0,026 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 120°C в течение 25 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-ил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амина (0,060 г, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 430,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.58 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.46 – 3.54 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.97 – 2.10 (m, 4H), 1.69 – 1.78 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.43 (m, 2H).

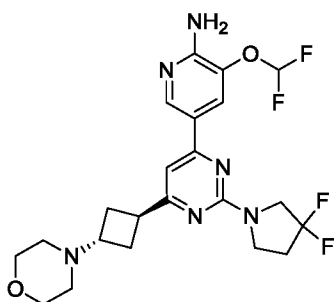
СПОСОБ Т:

3-(Дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-цис-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин



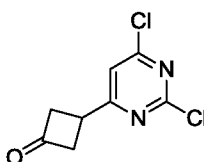
5

3-(Дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-транс-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин



10

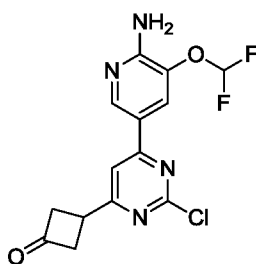
Стадия 1: Синтез 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклобутанона



- К дегазированному раствору 2,4-дихлорпиримидина (1,5 г, 0,010 моль), 3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (3,45 г, 30,2 ммоль) и нитрата серебра (3,42 г, 20,1 ммоль) в смеси 1:1 ацетонитрил/вода (60 мл) добавляли 1,2 М водный раствор $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20,1 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали концентрированным раствором гидроксида аммония (7,5 мл) в воде (30 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2x60 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом

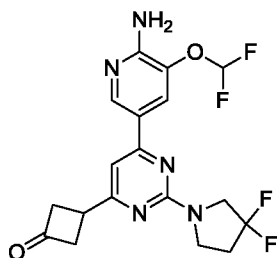
натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (3:1 петролейный эфир: этилацетат) получили 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклобутанон (0,40 г, 18% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.36 – 3.49 (m, 4H).

Стадия 2: Синтез 3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)циклобутанона



К раствору 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)циклобутанона (0,60 г, 2,8 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (790 мг, 2,8 ммоль) и карбоната цезия (1,8 г, 5,5 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (120 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (200 мг, 0,276 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x80 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (50% этилацетат в петролейном эфире → 100% этилацетат) получили 3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)циклобутанон (560 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез 3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанона



Суспензию 3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-циклобутанона (0,20 г, 0,59 ммоль), гидрохлорида 3,3-дифторпирролидина (336 мг, 2,35 ммоль) и карбоната калия (811 мг, 5,88 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (1:3 петролейный эфир/этилацетат) получили 3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанон (0,070 г, 29% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 412,0$.

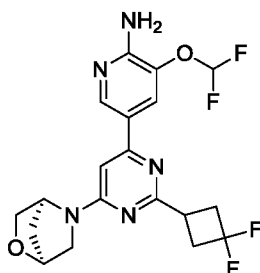
Стадия 4: Синтез 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-цис-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амина и 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-транс-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амина

Раствор 3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанона (0,050 г, 0,12 ммоль), морфолина (53 мг, 0,61 ммоль) и уксусной кислоты (0,5 мл) в дихлорэтано (5 мл) нагревали при 40°C. Через 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (258 мг, 1,22 ммоль), и смесь поддерживали при 40°C еще в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной ВЭЖХ получили 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-цис-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин (13 мг, 22% выход) МС (ИЭР) $[M]^+ = 483,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.03 (t, $J = 13.2$ Гц, 2H), 3.91 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.74 – 3.77 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 – 2.52 (m, 8H), 2.22 (m, 2H)

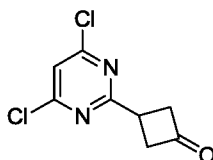
и 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-транс-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин (3 мг, 5% выход). МС (ИЭР) $[M]^+ = 483,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.05 (t, $J = 13.2$ Гц, 2H), 3.94 (t, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.76 – 3.79 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.37 – 2.54 (m, 10H).

СПОСОБ U:

5-[2-(3,3-Дифторциклобутил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

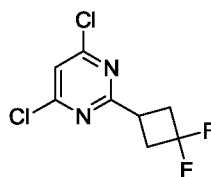


Стадия 1: Синтез 3-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)циклобутанона



К дегазированному раствору 4,6-дихлорпиримидина (5,0 г, 34 ммоль), 3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (11,5 г, 101 ммоль) и нитрата серебра (11,4 г, 67,2 ммоль) в смеси 1:1 ацетонитрил/вода (100 мл) добавляли раствор $(NH_4)_2S_2O_8$ (15,3 г, 67,2 ммоль) в воде (13 мл). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали раствором гидроксида аммония (10 мл, 28 масс.%) в воде (40 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (6% этилацетат в петролейном эфире) получили 3-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)циклобутанон (1,0 г, 14% выход). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.61 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.45 – 3.47 (m, 4H).

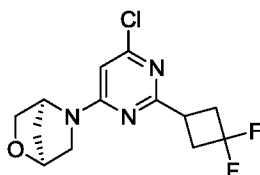
Стадия 2: Синтез 4,6-дихлор-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидина



- 5 К охлажденному во льду раствору 3-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)циклобутанона (130 мг, 0,55 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (484 мг, 3,00 ммоль). Затем смесь нагревали при 40°C. Через 3 ч добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл).
- 10 Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (16% этилацетат в петролейном эфире) получили 4,6-дихлор-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин (0,090 г, 63% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.60 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 4H).

15

Стадия 3: Синтез (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана



20

- Раствор 4,6-дихлор-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидина (0,090 г, 0,39 ммоль), гидрохлорида (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (55 мг, 0,41 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной
- 25 температуры смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (20% этилацетат в петролейном эфире) получили (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(3,3-

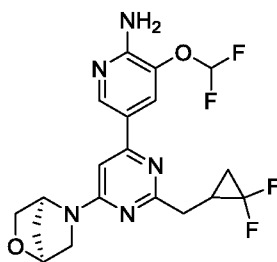
дифторциклобутил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан (90 мг, 80% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 236,0$.

Стадия 4: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин

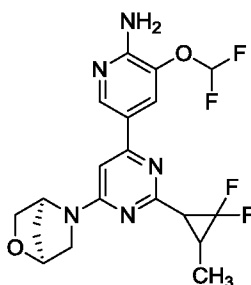
Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанами (60 мг, 0,2 ммоль), 3-(диформетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (63 мг, 0,22 ммоль) и карбонатом цезия (131 мг, 0,402 ммоль) в смеси 6:1 1,4-диоксан/вода (2,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (15 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 30 мин. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(3,3-дифторциклобутил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин (21 мг, 16% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 426,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.90 (t, $J_{\text{HF}} = 73.6$ Гц, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.39 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 4H), 1.95 – 2.00 (m, 2H).

СПОСОБ V:

5-[2-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин

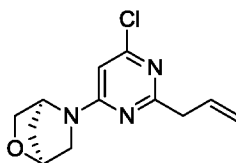


3-(Дифторметокси)-5-[2-(2,2-дифтор-3-метил-циклопропил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин



5

Стадия 1: Синтез (1S,4S)-5-(2-аллил-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана

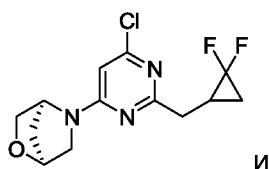


10

К охлажденному во льду раствору (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептана (2,9 г, 0,010 моль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли раствор 1 М аллилмагния бромид (30 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь подогрели до 25°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25% этилацетат в петролейном эфире) с получением (1S,4S)-5-(2-аллил-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептана в виде прозрачного масла (2,1 г, 83% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 251,8$.

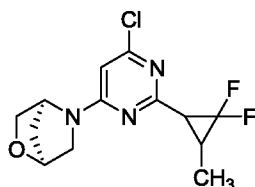
Стадия 2: Синтез (1S,4S)-5-(6-хлор-2-((2,2-дифторциклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана

25



(1S,4S)-5-(6-хлор-2-(2,2-дифтор-3-

метилциклопропил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана



- 5 Раствор (1S,4S)-5-(2-аллил-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (1,0 г, 4,0 ммоль), йодида калия (1,49 г, 8,96 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (1,53 г, 7,96 ммоль) и хлортриметилсилана (860 мг, 7,96 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и диглиме (0,5 мл) нагревали при 125°C. Через 8 ч реакцию смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (50% этилацетат в петролейном эфире) с получением (1S,4S)-5-(6-хлор-2-((2,2-дифторциклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (60 мг, 5% выход) и (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропил)пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (100 мг, 8% выход). ЖХМС (ИЭР) [МН]⁺ = 301,8.

Стадия 3: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-((2,2-дифторциклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амина

- 20 Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(6-хлор-2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (0,050 г, 0,17 ммоль), 3-(диформетокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (48 мг, 0,17 ммоль) и карбонатом цезия (162 мг, 0,498 ммоль) в смеси 3:1 1,4-диоксан/вода (4,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (20 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 125°C в течение 1 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-((2,2-

дифторциклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (0,010 г, 18% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 426,1$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.90 (t, $J_{HF} = 73.6$ Гц, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.99 – 2.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.16 (m, 1H).

Стадия 4: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1S,4S)-5-(6-хлор-2-(2,2-дифтор-3-метилциклопропил)-пиримидин-4-ил)-2-окса-5-

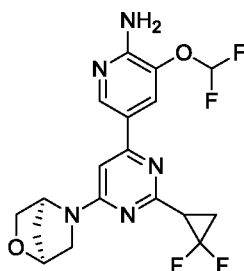
азабицикло[2.2.1]гептаном (0,100 г, 0,332 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (150 мг, 0,52 ммоль) и карбонатом цезия (510 мг, 1,56 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (6,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (20 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали

микроволновым излучением при 125°C в течение 2 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифтор-3-

метилциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (21 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 426,1$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, $J_{HF} = 73.6$ Гц, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.76 – 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.0$ Гц, 3H).

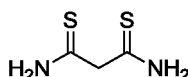
СПОСОБ W:

5-[2-[2,2-Дифторциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин: диастереомер 1 и диастереомер 2



Стадия 1: Синтез пропанбис(тиоамид)

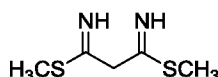
5



В раствор малоннитрила (20 г, 0,30 моль) в этаноле (200 мл) последовательно барботировали аммиак (газ) при -10°C в течение 1 ч, а затем сульфид водорода (газ) при -10°C в течение 5 ч. Полученную в результате смесь подогревали до 25°C в течение 1 ч, а затем до 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры пропанбис(тиоамид) выделяли фильтрованием (12,1 г, 30% выход) в виде желтого твердого вещества.

15

Стадия 2: Синтез диметилпропанбис(имидотиоат)



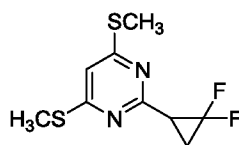
К охлажденному во льду раствору пропанбис(тиоамид) (10,0 г, 74,6 ммоль) в диметоксиэтаноле (200 мл) добавляли йодметан (23,3 г, 0,164 моль). Реакционную смесь подогревали до 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали диметоксиэтаном (100 мл). В результате концентрирования в вакууме получили неочищенный продукт в виде желтого твердого вещества (18 г, выход 58%, неочищенный).

25

Стадия 3:
бис(метилтио)пиримидина

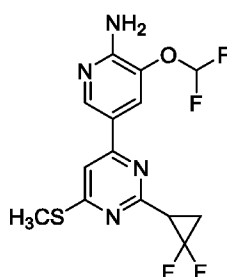
Синтез

2-(2,2-дифторциклопропил)-4,6-



К раствору диметилпропанбис(имидотиоат) (8,0 г, 19 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (14,8 г, 115 ммоль) при -30°C . Через 1 ч к смеси добавляли раствор 2,2-дифторциклопропанкарбонилхлорида (2,69 г, 19,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь подогрели до 25°C . Через 3 ч реакционную смесь распределяли между водой (300 мл) и дихлорметаном (300 мл). Органические вещества отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (10% этилацетат в петролейном эфире) получили 2-(2,2-дифторциклопропил)-4,6-бис(метилтио)пиримидин (0,90 г, 19% выход) в виде прозрачного масла. ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}]^+ = 249,0$.

Стадия 4: Синтез 5-(2-(2,2-дифторциклопропил)-6-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 2-(2,2-дифторциклопропил)-4,6-бис(метилтио)пиримидином (0,80 г, 3,2 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-амином (1,82 г, 6,45 ммоль) и карбонатом цезия (3,16 г, 9,68 ммоль) в смеси 4:1 1,4-диоксан/вода (10,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (100 мг, 0,13 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, и

фильтрат экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (50% этилацетат в петролейном эфире) получили 5-(2-(2,2-дифторциклопропил)-6-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин (110 мг, 9,5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[\text{MН}]^+ = 361,0$.

Стадия 5: Синтез 5-(2-(2,2-дифторциклопропил)-6-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин N-оксид

10 Раствор 5-(2-(2,2-дифторциклопропил)-6-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин (0,10 г, 0,28 ммоль) и мета-хлорпербензойной кислоты (167 мг, 0,972 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), и органический слой высушивали над безводным

15 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-(2-(2,2-дифторциклопропил)-6-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин N-оксида (53 мг, 46% выход, положение N-оксида не определено) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[\text{MН}]^+ = 409,1$.

20

Стадия 6: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин N-оксид

Суспензию 5-(2-(2,2-дифторциклопропил)-6-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин N-оксида (123 мг, 0,302 ммоль), гидрохлорида (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (122 мг, 0,900 ммоль) и карбоната калия (250 мг, 1,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) нагревали при 110°C микроволновым излучением в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали этилацетатом (2x20 мл).

30 Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией с получением 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин N-

оксида (61 мг, 47% выход, положение N-оксида не определено) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 428,1$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.75 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (t, $J_{HF} = 72.8$ Гц, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.79 – 3.90 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).

Стадия 7: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-((S)-2,2-дифторциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

10 Раствор 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин N-оксида (0,060 г, 0,14 ммоль) и трихлорфосфина (25 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл) и промывали насыщенным водным

15 раствором хлорида натрия (20 мл). Собранные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате препаративной хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии получили диастереомер 1: 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-

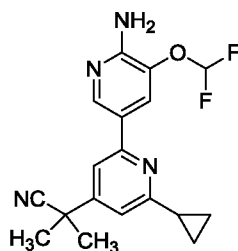
20 (дифторметокси)пиридин-2-амин (9,5 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 412,2$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, $J_{HF} = 73.6$ Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 – 2.00 (m, 2H), 1.82 (m, 1H) и диастереомер 2: 5-(6-

25 ((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(2,2-дифторциклопропил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (14 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 412,2$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.83 (t, $J_{HF} = 73.6$ Гц, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.69 – 3.79 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.35 (m,

30 1H), 2.83 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).

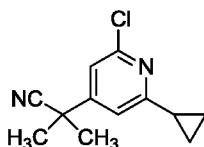
СПОСОБ X:

2-[2-[6-Амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-циклопропил-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрил



Стадия 1: Синтез 2-(2-хлор-6-циклопропилпиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрила

5



К раствору 2-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрила (150 мг, 0,697 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (120 мг, 1,4 ммоль), (1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-тетраметил-8-фенил-2,4,6-триокса-8-фосфоадамантиана (2,0 мг, 7 мкмоль), фосфата калия (296 мг, 1,39 ммоль) и трис(дифенилиденацетон)дипалладия(0) (64 мг, 0,070 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 130°C микроволновым излучением в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (30% этилацетат в петролейном эфире) получили 2-(2-хлор-6-циклопропилпиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрил (75 мг, 49% выход). ЖХМС (ИЭР) $[M]^+ = 220,8$.

Стадия 2: Синтез 2-[2-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-циклопропил-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрила

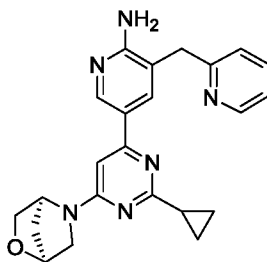
Во флакон для микроволнового реактора, загруженный 2-(2-хлор-6-циклопропилпиридин-4-ил)-2-метилпропаннитрилом (75 мг, 0,34 ммоль), 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (146 мг, 0,510 ммоль) и карбонатом цезия (221 мг, 0,680 ммоль) в смеси 5:1 1,4-диоксан/вода (3,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (25 мг, 0,034 ммоль) в атмосфере азота. Флакон герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в

течение 30 мин. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[2-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-циклопропил-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрила (75 мг, 64% выход). МС (ИЭР) $[M]^+ = 345,13$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, $J_{HF} = 73.2$ Гц, 1H), 5.52 (br s, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

10

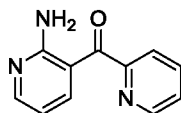
СПОСОБ Y:

5-[2-Циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиридин-4-ил]-3-(2-пиридилметил)пиридин-2-амин



15

Стадия 1: Синтез (2-аминопиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанона



20

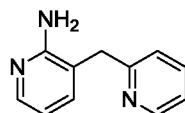
К раствору 2-аминопиридин-3-карбонитрила (1,0 г, 8,39 ммоль) и 2-бромпиридина (1,36 мл, 14,3 ммоль) в тетрагидрофуране (28 мл) при $-40^\circ C$ (баня сухой лед/ацетонитрил) добавляли по каплям н-бутиллитий (6,7 мл, 16,8 ммоль, 2,5 М в гексанах). Раствор подогревали до $0^\circ C$ в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией

25

(0→10% метанол в дихлорметане) с получением желаемого соединения в виде прозрачного масла (539 мг, 32%).

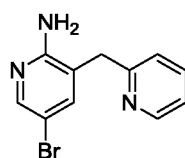
Стадия 2: Синтез 3-(пиридин-2-илметил)пиридин-2-амин

5



Пробирку для микроволнового реактора, загруженную (2-амино-3-пиридил)-(2-пиридил)метаном (439 мг, 2,20 ммоль) и гидратом гидразина (0,53
10 мл, 11,0 ммоль) в этиленгликоле (11,1 мл), нагревали до 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли гидроксид калия (371 мг, 6,61 ммоль). Затем реакционную смесь закрывали заворачивающейся мембранной заглушкой и нагревали до 160°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х).
15 Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией (0→10% метанол в дихлорметане) с получением желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества (217 мг,
20 53%).

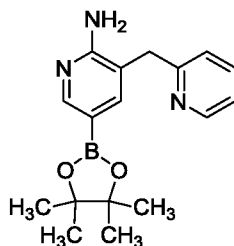
Стадия 3: Синтез 5-бром-3-(пиридин-2-илметил)пиридин-2-амин



25

К раствору 3-(2-пиридилметил)пиридин-2-амин (167 мг, 0,90 ммоль) в ацетонитриле (4,5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (177 мг, 0,99 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией (0→100% этилацетат в гептане) с получением желаемого
30 соединения в виде бежевого твердого вещества (140 мг, 45%).

Стадия 4: Синтез 3-(пиридин-2-илметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин

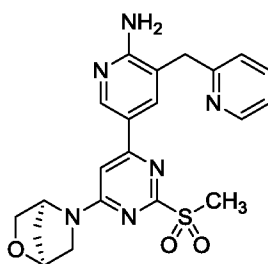


5

Во флакон, загруженный 5-бром-3-(2-пиридилметил)пиридин-2-амином (117 мг, 0,44 ммоль), бис(пинаколато)дибором (146 мг, 0,58 ммоль), комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (38 мг, 0,044 ммоль) и ацетатом калия (130 мг, 1,33 ммоль) добавляли 1,2-диметоксиэтан (3,7 мл). Азот барботировали через раствор в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целлит®. Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученный в результате неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

15

Стадия 5: Синтез 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-(пиридин-2-илметил)пиридин-2-амин



20

Во флакон, загруженный (1S,4S)-5-(6-хлор-2-метилсульфонил-пиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном (70 мг, 0,24 ммоль), 3-(пиридин-2-илметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амином (~0,44 ммоль) и комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (10 мг, 0,012 ммоль), добавляли ацетонитрил (1,6 мл) и 1,0 М водный раствор ацетата калия (1,2 мл, 1,2 ммоль). Азот

25

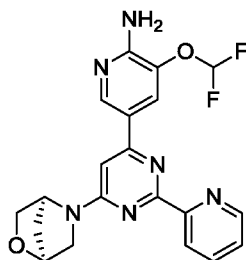
барботировали через раствор в течение 4 мин. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали до 110°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целлит® (элюируя дихлорметаном, затем водой). Слои фильтрата разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Собранные органические вещества концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией (0→10% метанол в дихлорметане) с получением желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества (84,4 мг, 80%).

- 10 Стадия 6: Синтез 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(2-пиридилметил)пиридин-2-амин
- К раствору 5-[2-метилсульфонил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(2-пиридилметил)пиридин-2-амин (84 мг, 0,192 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли по каплям циклопропилмагния бромид (3 мл, 1,73 ммоль, 0,5 М в тетрагидрофуране). Через 20 мин добавляли дополнительное количество циклопропилмагния бромида (3 мл, 1,73 ммоль, 0,5 М в тетрагидрофуране). Еще через 30 мин добавляли дополнительное количество циклопропилмагния бромида (3 мл, 1,73 ммоль, 0,5 М в тетрагидрофуране), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией (0→10% метанол в дихлорметане), и продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (6,0 мг, 7,8%), в виде белого твердого вещества.

30

СПОСОБ Z:

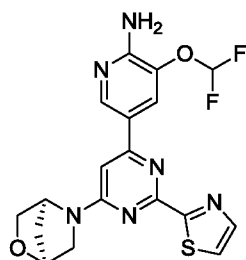
5-(6-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



Во флакон взвешивали 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (60 мг, 0,16 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,5 мг, 0,0049 ммоль), 2-дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил (9,6 мг, 0,019 ммоль), карбонат калия (112 мг, 0,811 ммоль), ацетат меди(II) (30,4 мг, 0,162 ммоль) и 2-пиридинилбороновой кислоты MIDA эфир (60,0 мг, 0,243 ммоль). Флакон продували газом азотом, загружали смесь 4:1 безводный N,N-диметилформамид/изопропанол (1,5 мл), герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 19 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали до сухого состояния, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 → 0:100 дихлорметан/[90:9:1 дихлорметан/метанол/водный раствор гидроксида аммония]). Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (7,1 мг, 11%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.1 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 73.7 Гц, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 5.45 – 4.98 (m, 1H), 4.85 – 4.67 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.65 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H).

СПОСОБ АА:

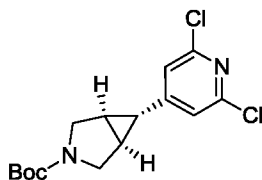
5-(6-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



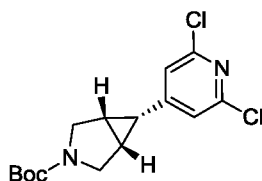
Во флакон взвешивали 5-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-хлорпиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (60 мг, 0,16 ммоль), хлор(2-дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-дифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (6,1 мг, 0,0081 ммоль) и 2-дициклогексинфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил (4,0 мг, 0,0081 ммоль). Флакон продували газом азотом, загружали 2-тиазолилцинк бромид (2,0 мл, 0,81 ммоль, 0,5 М в тетрагидрофуране), герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (20 мг), и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали до сухого состояния. Полученный таким образом остаток реакционной смеси очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 → 0:100 дихлорметан/[90:9:1 дихлорметан/метанол/водный раствор гидроксида аммония]). Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (24,5 мг, 36%); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 73.1 Гц, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.32 – 5.03 (m, 1H), 4.86 – 4.58 (m, 1H), 3.85 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 3.72 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.63 – 3.41 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H).

СПОСОБ АВ:

(1R*,5S*,6S*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

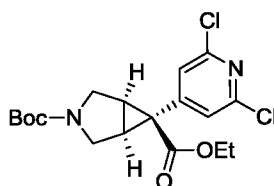


и (1R*,5S*,6R*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



Стадия 1: (1R*,5S*,6S*)-3-трет-Бутил-6-этил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилат

5



Примечание: Сложноэфирное исходное вещество должно представлять собой эндо-стереоизомер, и должно быть непосредственно перед этим очищено колоночной хроматографией. Thompson, A. D.; Huestis, M. P. J. Org. Chem. 2013, 78, 762-769.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: Токсичный газ цианид водорода может образоваться либо в условиях реакции, либо в условиях обработки. Следует соблюдать крайнюю осторожность.

15

К раствору (1R*,5S*,6S*)-3-трет-бутил 6-этил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилата (1,779 г, 6,968 ммоль) и 2,6-дихлоризоникотинитрила (1,49 г, 8,36 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (35 мл) в атмосфере азота при -78°C (сухой лед, ацетон) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (9,7 мл, 9,7 ммоль, 1,0 М в тетрагидрофуране [нетитрованный]). Охлаждающую баню удаляли, и реакционной смеси давали возможность перемешивания в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом. Собранное органическое вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 $\rightarrow$ 70:30 гептан/этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде зеленого твердого вещества (1,179 г, 42%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.14 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.03 (d, $J = 11.3$ Гц, 1H), 3.94 (d, $J = 11.3$ Гц, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33 – 1.26 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

Стадия 2: (1R*,5S*,6S*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

Во флакон, содержащий (1R*,5S*,6S*)-3-трет-Бутил-6-этил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилат (500 мг, 1,25 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (525 мг, 12,5 ммоль), добавляли безводный диметилсульфоксид (6,2 мл). Флакон герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 6 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом, и раствор последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Собранный органический материал высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (100:0 → 70:30 гептан/этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (328 мг, 80%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.89 (s, 2H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

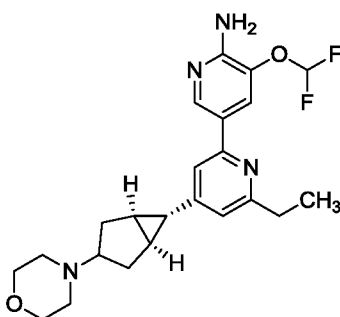
Стадия 3: Синтез (1R*,5S*,6R*)-трет-Бутил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата

Во флакон, содержащий (1R*,5S*,6S*)-3-трет-бутил-6-этил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилат (200 мг, 0,498 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (220 мг, 4,98 ммоль), добавляли смесь 7:1 тетрагидрофуран/вода (1,9 мл). Флакон герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение 18,5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Водный слой подкисляли до pH ~ 1-3 концентрированной соляной кислотой. Собранный органический материал высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (178 мг, 96%). Твердое вещество растворяли в безводном толуоле (1 мл) с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,300 мл, 1,99 ммоль). Флакон герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 19 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. После концентрирования неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 → 70:30 гептан/этилацетат). Первым элюировал (1R*,5S*,6S*)-трет-бутил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-

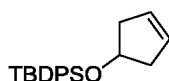
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (62 мг, 38%) (характеризацию см. выше), а затем (1R*,5S*,6R*)-трет-бутил-6-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат в виде белого твердого вещества (45 мг, 27%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ 7.10 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.04 (dd, $J = 8.3, 7.6$ Гц, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 1.23 (s, 9H).

СПОСОБ АС:

5'-(Дифторметокси)-6-этил-4-((1R,5S,6R)-3-морфолинобицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин – диастереомер 1 и диастереомер 2



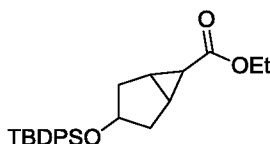
Стадия 1: Синтез трет-бутил(циклопент-3-ен-1-илокси)дифенилсилана



К охлажденному во льду раствору 4-гидроxicиклопентена (50,0 г, 0,594 моль) и имидазола (80,9 г, 1,19 моль) в N,N-диметилформамиде (300 мл) медленно добавляли трет-бутилдифенилсилилхлорид (180 г, 0,65 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Через 16 ч реакцию смесь разбавляли водой (1 л) и этилацетатом (500 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Объединенные органические вещества последовательно промывали водой (3x300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (2x200 мл). Собранное органическое вещество высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (15:1 петролейный эфир/этилацетат) получили трет-бутил(циклопент-3-ен-1-илокси)дифенилсилан

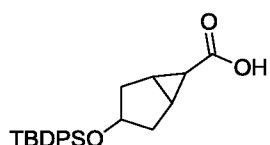
(188 г, 98%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.69 – 7.66 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 6H), 5.63 – 5.60 (m, 2H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 1.61 (s, 9H).

5 Стадия 2: Синтез этил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата



10 К перемешанному раствору трет-бутил(циклопент-3-ен-1-илокси)дифенилсилана (0,100 кг, 310 ммоль) и димера ацетата родия (1,37 г, 3,10 ммоль) в безводном дихлорметане (1,2 л) при комнатной температуре добавляли раствор этил-2-диазоацетата (63,68 ммоль) в дихлорметане (300 мл) в течение 8 ч. После дополнительных 12 ч реакционную смесь фильтровали через целлит. В
15 результате концентрирования фильтрата получили неочищенный этил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (140 г), который использовали без дополнительной очистки.

20 Стадия 3: Синтез 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты

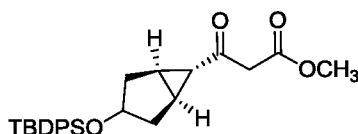


25 К раствору этил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (70,0 г, 171 ммоль) в этаноле (400 мл) медленно добавляли раствор гидроксида натрия (20,56 г, 513,94 ммоль) в воде (100 мл). Через 20 ч реакционную смесь концентрировали, и полученный в результате остаток разбавляли водой (200 мл). Водный раствор доводили до pH=3 добавлением по каплям 3 М водного раствора соляной кислоты. Водную смесь экстрагировали
30 этилацетатом (2x200 мл). Объединенные органические вещества промывали

насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (53 г).

5

Стадия 4: Синтез метил-3-((1R,5S,6R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-оксопропаноата



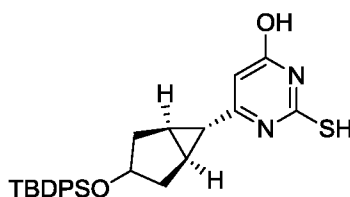
10

Раствор 3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-экзо-бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (10,0 г, 26,3 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (5,11 г, 31,5 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли $MgCl_2$ (2,50 г, 26,3 ммоль) и 3-метокси-3-оксопропаноат калия (4,10 г, 26,3 ммоль). Через 18 ч реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (2% этилацетат в петролейном эфире) получили метил-3-((1R,5S,6R)-3-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-оксопропаноат (4,2 г, 37% выход). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.66 – 7.61 (m, 10H), 7.42 – 7.27 (m, 10H), 4.35 – 4.33 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.67 – 2.65 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 12H), 1.49 – 1.48 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

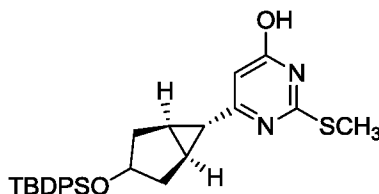
25

Стадия 5: Синтез 6-((1R,5S,6R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-меркаптопиримидин-4-ола



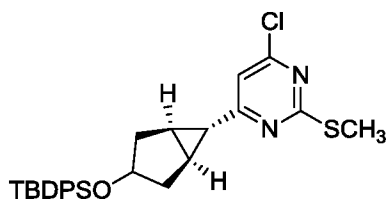
Раствор метил-3-((1R,5S,6R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-3-оксопропаноата (4,2 г, 9,6 ммоль), тиомочевины (2,93 г, 38,5 ммоль), и метилата натрия (2,08 г, 38,5 ммоль) в безводном метаноле (120 мл) нагревали до образования флегмы в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток нейтрализовали 2 М водным раствором соляной кислоты до тех пор, пока pH раствора не достигал ~6. Смесь экстрагировали этилацетатом (2x100 мл), и объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (20% → 25% этилацетат в петролейном эфире) получили 6-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)-окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-меркаптопиримидин-4-ол (2,0 г, 45% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 463,0$.

Стадия 6: Синтез 6-((1R,5S,6R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ола



К раствору 6-((1R,5S,6R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-меркаптопиримидин-4-ола (2,0 г, 4,3 ммоль) в 2% водном растворе гидроксида натрия (120 мл) добавляли йодметан (613 мг, 4,32 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин в реакционную смесь добавляли 2 М водный раствор соляной кислоты, пока pH смеси не достигал pH = 5-6. Полученной в результате твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением 6-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ола (2,0 г, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 447,0$

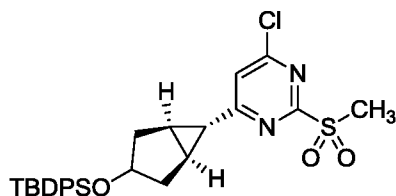
Стадия 7: Синтез 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-(метилтио)пиримидина



5

К охлажденному во льду раствору 6-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ола (5,0 г, 0,010 моль) в дихлорметане (250 мл) последовательно добавляли оксалилхлорид (1,33 г, 10,5 ммоль) и N,N-диметилформамид (0,5 мл). Через 3 ч смесь наливали в триэтиламин в воде (300 мл, 5 масс.%). Затем полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (2x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (10% этилацетат в петролейном эфире) получили 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-(метилтио)пиримидин (2,1 г, 40% выход).

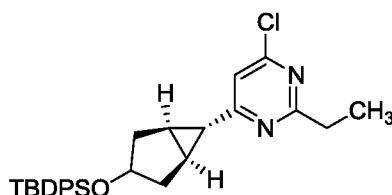
Стадия 8: Синтез 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина



К раствору 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-(метилтио)пиримидина (2,1 г, 4,2 ммоль) в безводном дихлорметане (120 мл) добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (2,93 г, 17,0 ммоль) при комнатной

температуре. Через 1 ч избыток окислителя гасили насыщенным водным раствором сульфита натрия (60 мл), и полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (2x80 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл),
 5 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (10% этилацетат в петролейном эфире) получили 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин (1,5 г, 68% выход) в виде белого твердого
 10 вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 527,0$.

Стадия 9: Синтез 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-этилпиримидина

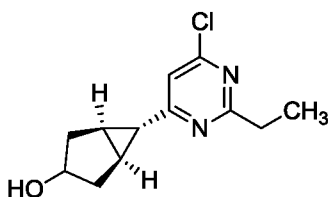


15

К охлажденному во льду раствору 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (1,0 г, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл)
 20 добавляли по каплям раствор этилхлорида магния (1,9 мл, 3,8 ммоль, 2 М в диэтиловом эфире). Через 40 мин последовательно добавляли уксусную кислоту (1 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (2x80 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки
 25 колоночной флэш-хроматографией (5% → 10% этилацетат в петролейном эфире) получили 4-((1R,5S,6r)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-этилпиримидин (0,80 г, 88% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 10: Синтез (1R,5S,6R)-6-(6-хлор-2-этилпиримидин-4-ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ола

30



К

раствору

4-((1R,5S,6R)-3-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-6-хлор-2-этилпиримидина

(0,80 г, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли триэтиламина

5 тригидрофторид (5,5 мл, 34 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч

реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор

бикарбоната натрия (25 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (2x50 мл).

Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате

10 очистки колоночной флэш-хроматографией (35% этилацетат в петролейном

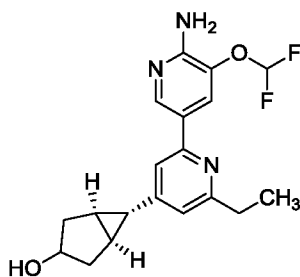
эфире) получили (1R,5S,6R)-6-(6-хлор-2-этилпиримидин-4-

ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ол (350 мг, 86% выход) в виде белого твердого

вещества.

15

Стадия 11: Синтез (1R,5S,6R)-6-(6'-амино-5'-(дифторметокси)-6-этил-[2,3'-
бипиридин]-4-ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ола



20

Во флакон для микроволнового реактора, загруженный (1R,5S,6R)-6-(6-

хлор-2-этилпиримидин-4-ил)бицикло-[3.1.0]гексан-3-олом (85 мг, 0,36 ммоль), 3-

(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-

амином (102 мг, 0,356 ммоль) и карбонатом цезия (174 мг, 0,534 ммоль) в смеси

5:1 1,4-диоксан/вода (3,0 мл) добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-

25

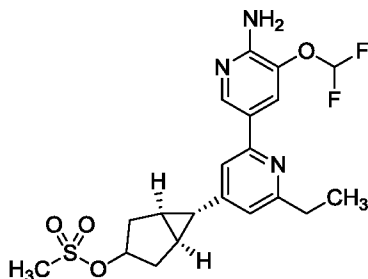
палладия(II) дихлорид (26 мг, 0,036 ммоль) в атмосфере азота. Флакон

герметично закрывали и нагревали микроволновым излучением при 110°C в

течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь

фильтровали и экстрагировали этилацетатом (50 млх2). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (этилацетат) получили продукт в виде коричневого масла (75 мг, 58% выход); ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 362,9$.

- 5 Стадия 12: Синтез (1R,5S,6R)-6-(6'-амино-5'-(дифторметокси)-6-этил-[2,3'-бипиридин]-4-ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ила метансульфоната



- 10 К раствору (1R,5S,6R)-6-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этилпиримидин-4-ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ола (75 мг, 0,21 ммоль) и триэтиламина (105 мг, 1,03 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,100 г, 0,869 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и полученную в результате
- 15 смесь экстрагировали дихлорметаном (2х10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки препаративной тонкослойной хроматографией (1:1 петролейный эфир: этилацетат) получили продукт в виде желтого твердого вещества (70 мг, 77% выход); ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 440,9$.

20

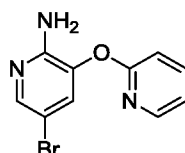
Стадия 13: Синтез 5'-(дифторметокси)-6-этил-4-((1R,5S,6R)-3-морфолинобицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амина

- Раствор (1R,5S,6R)-6-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-этилпиримидин-4-ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-ила метансульфоната (0,050 г, 0,13 ммоль), морфолина (49,5 мг, 0,567 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (73 мг, 0,57 ммоль)) в безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали этилацетатом (2х50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали
- 25
- 30 в вакууме. В результате очистки препаративной ВЭЖХ с последующей

сверхкритической жидкостной хроматографией получили 5'-(дифторметокси)-6-этил-4-((1R,5S,6r)-3-морфолинобицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин, диастереомер 1 (6,1 мг, 12,4% выход) ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 432,13$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (t, $J = 73.0$ Гц, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.88 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.30 – 2.44 (m, 5H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.87 (m, 3H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H) и диастереомер 2 (2,2 мг, 4,5% выход) ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 432,13$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (t, $J = 73.2$ Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.86 – 2.96 (m, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.64 – 1.69 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H).

СИНТЕЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИСХОДНЫХ ВЕЩЕСТВ:

5-Бром-3-(пиридин-2-илокси)пиридин-2-амин



15

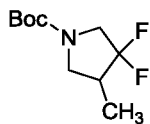
Смесь 2-фторпиридина (2,4 мл, 27 ммоль), 2-амино-3-гидроксипиридина (3,00 г, 27 ммоль) и карбоната цезия (13,3 г, 41 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (27 мл) нагревали при 110°C в герметично закрытом сосуде в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой (2х) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (1х). Собранное органическое вещество высушивали сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное в результате твердое вещество растворяли в уксусной кислоте (55 мл), охлаждали до 0°C. К взвеси добавляли бром (1,4 мл, 27 ммоль) в течение периода 1 мин. Охлаждающую баню удаляли. Через 2,5 ч реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, и полученный в результате остаток разбавляли этилацетатом. Органический раствор последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида аммония, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток реакционной смеси очищали колоночной флэш-хроматографией (дихлорметан $\rightarrow$ 5% метанол в

30

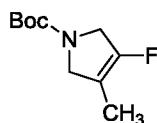
дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого твердого вещества (2,94 г, 41% за 2 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.19 – 8.08 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.10 (br s, 2H).

5

трет-Бутил-3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилат

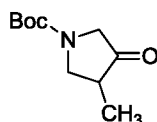


и трет-бутил-3-фтор-4-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат



10

Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата



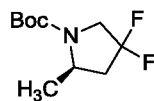
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-метилпирролидин-3-ола (700 мг, 5,09 ммоль) в дихлорметане (13 мл) добавляли триэтиламин (2,3 мл, 17 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,17 г, 9,67 ммоль). Через 1 ч раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Собранное органическое вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (17 мл) и добавляли периодинан Десса-Мартина (3,24 г, 7,63 ммоль) при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь гасили добавлением водного раствора бисульфита натрия (~100 мг в 10 мл воды) при быстром перемешивании. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Собранное органическое вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 $\rightarrow$ 70:30 гептаны/этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветной жидкости (640 мг, 63% за 2 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.19 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 1H), 3.67 (d, J = 19.3

Гц, 1H), 3.17 (dd, J = 11.1, 9.0 Гц, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-3-фтор-4-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (370 мг, 1,86 ммоль) в безводном дихлорметане (6,2 мл) в атмосфере азота при -78°C (сухой лед/ацетон) добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,74 мл, 5,6 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакционной смеси давали возможность перемешиваться при 5 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 $\rightarrow$ 80:20 гептан/этилацетат). Первым элюировал трет-бутил-3-фтор-4-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат в виде бесцветной жидкости (26 мг, 7%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.20 – 4.03 (m, 2H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). Затем элюировал трет-бутил-3,3-дифтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилат в виде бесцветной жидкости (196 мг, 48%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.88 – 3.51 (m, 3H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 2.62 – 2.31 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.9 Гц, 3H).

(R)-трет-бутил 4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат

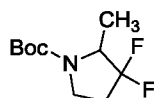


25

Получен из (S)-1-трет-бутил-2-метил-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,00 г, 7,54 ммоль), следуя описанному в литературе способу для получения трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611). Соединение, указанное в заголовке, было получено после колоночной флэш-хроматографии (975 мг, 59% за 3 стадии); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.31 – 3.96 (m, 1H), 3.90 – 3.58 (m, 2H), 2.62 – 2.38 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4 Гц, 3H).

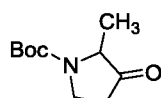
30

трет-Бутил-3,3-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат

5



К раствору 1-трет-бутил-3-этил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (10,0 г, 38,9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (39 мл) и безводном 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидиноне (24 мл) в атмосфере азота при –78°C (баня сухой лед/ацетон) добавляли диизопропиламид лития (45 мл, 89 ммоль, 2,0 М в смеси тетрагидрофуран/гептан/бензол) за период 15 мин. После дополнительного перемешивания в течение 25 мин в реакционный сосуд загружали йодметан (2,7 мл, 42 ммоль). Реакционная смесь становилась вязкой, и перемешивание прекращали. После выдерживания в течение 2 ч реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, и охлаждающую баню удаляли. Смесь разбавляли этилацетатом, и полученный в результате раствор последовательно промывали водой (2х), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (1х). Собранный органический

20 вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток растворяли в диметилсульфоксиде (39 мл) и воде (1,4 мл) и добавляли хлорид натрия (3,40 г, 58,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3 ч с обратным холодильником, который закрывали мембраной и баллоном (продукт является летучим). После

25 охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и последовательно промывали водой (2х) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (1х). Собранный органический вещество высушивали над сульфатом магния и фильтровали. После осторожного концентрирования во избежание потери летучего продукта полученный в

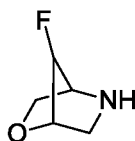
30 результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 → 70:30 петролейный эфир/этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтой жидкости (2,82 г, 36% за 2 стадии); ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 4.01 – 3.81 (m, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 1H), 2.70 – 2.41 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H).

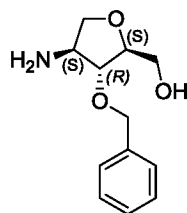
Стадия 2: Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,82 г, 14,2 ммоль) в безводном дихлорметане (71 мл) в атмосфере азота при -78°C (сухой лед, ацетон) добавляли трифторид диэтиламиносеры (5,6 мл, 42 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли дополнительное количество трифторида диэтиламиносеры (3,7 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Через 2 ч смесь охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Собранную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и осторожно концентрировали до сухого состояния (продукт является летучим). Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100:0 $\rightarrow$ 80:20 петролейный эфир/этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтой жидкости (563 мг, 18%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.11 – 3.78 (m, 1H), 3.59 – 3.40 (m, 2H), 2.39 – 2.15 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 – 1.23 (m, 3H).

(1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан

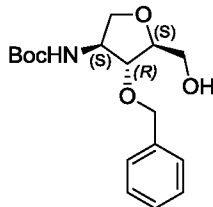


Стадия 1: Синтез ((2S,3R,4S)-4-амино-3-(бензилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метанола



К охлажденному во льду раствору (2R,3R,4S)-4-азидо-3-(бензилокси)тетрагидрофуран-2-карбальдегида (2,96 г, 12,0 ммоль, Eur. J. Org. Chem. 2013, 3477) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли алюмогидрид лития (0,910 г, 24,0 ммоль) в атмосфере азота. Через 15 мин реакционную смесь гасили водой (0,9 мл), водным раствором гидроксида натрия (0,9 мл, 15 масс.%) и водой (2,7 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали, и твердые вещества промывали тетрагидрофураном (3x60 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (2,53 г) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M]^{+} = 224,0$.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-((3S,4R,5S)-4-(бензилокси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата

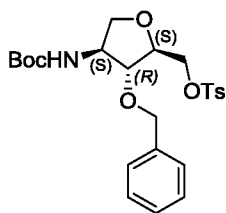


15

К раствору ((2S,3R,4S)-4-амино-3-(бензилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метанола (2,53 г, 11,3 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли ди-трет-бутилдикarbonата (2,47 г, 11,34 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 8 ч. Растворитель отделяли в вакууме с получением неочищенного продукта в виде прозрачного масла (3,51 г, неочищенный), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M]^{+} = 324,2$.

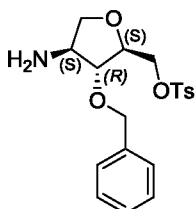
Стадия 3: Синтез ((2S,3R,4S)-3-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната

25



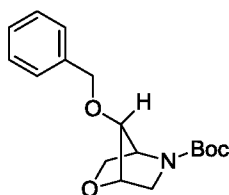
К раствору трет-бутил-((3S,4R,5S)-4-(бензилокси)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-карбамата (3,51 г, 10,9 ммоль) и триэтиламина (3,29 г, 32,6 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли по каплям раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (2,07 г, 10,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 20°C. Через 8 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25% этилацетат в петролейном эфире) с получением ((2S,3R,4S)-3-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната в виде прозрачного масла (2,96 г, 57,8% выход, 3 стадии). ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+ = 500,1$.

Стадия 4: Синтез ((2S,3R,4S)-4-амино-3-(бензилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната



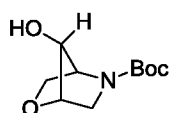
К охлажденному во льду раствору ((2S,3R,4S)-3-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (1,0 г, 3,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,39 г, 21,0 ммоль). Реакционную смесь подогревали до 15°C. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением ((2S,3R,4S)-4-амино-3-(бензилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната в виде соли трифторацетат (1,01 г, выход 98,1%, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): $[MH]^+ = 378,0$.

Стадия 5: Синтез (1S,4S,7R)-трет-бутил-7-(бензилокси)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата



Суспензию ((2S,3R,4S)-4-амино-3-(бензилокси)тетрагидрофуран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (1,01 г, 2,06 ммоль) и карбоната калия (851 мг, 6,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) нагревали при 100°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 15°C и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (492 мг, 2,26 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Органическое вещество промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (16% этилацетат в петролейном эфире) получили продукт в виде белого твердого вещества (418 мг, 51,2% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.32 – 7.34 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (m, 1), 4.15 (m, 1H), 3.99 – 4.05 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.11 – 3.27 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

Стадия 6: Синтез (1S,4S,7R)-трет-бутил-7-гидрокси-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата

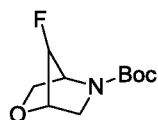


20

Суспензию (1S,4S,7R)-трет-бутил-7-(бензилокси)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (418 мг, 1,37 ммоль) и палладия на активированном угле (200 мг, 10 масс.%) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода (45 фунт/кв. дюйм (310,3 кПа)) при 35°C в течение 20 ч. Раствор фильтровали через целлит®, и фильтрационный кек промывали метанолом (2x200 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (280 мг, выход 95%, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): [MН – 56]⁺ = 159,8.

25

Стадия 7: Синтез (1S,4S)-трет-бутил-7-фтор-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата

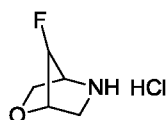


5

К охлажденному во льду раствору (1S,4S,7R)-трет-бутил-7-гидрокси-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (0,960 г, 4,47 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (2,88 г, 17,9 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 40°C. Через 8 ч реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (60 мл) и дихлорметаном (200 мл). Органическое вещество промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25% этилацетат в петролейном эфире) с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,30 г, 31% выход).

20

Стадия 8: Синтез гидрохлорида (1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана

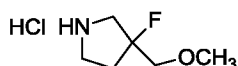


25

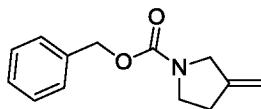
Раствор (1S,4S)-трет-бутил-7-фтор-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (180 мг, 0,83 ммоль) в 4 М HCl в этилацетате (20 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (110 мг, выход 86%, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+ = 118,0$.

30

Гидрохлорид 3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидина



Стадия 1: Синтез бензил-3-метиленипирролидин-1-карбоксилата

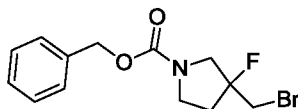


5

К раствору метилтрифенилфосфония бромида (73,32 г, 205,3 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 л) добавляли н-бутиллитий (13,15 г, 205,3 ммоль, 2,5 М в гексанах) при -78°C . Смесь подогревали до 0°C . Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям бензил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (30,0 г, 137 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). Смесь подогревали до 0°C . Через 2 ч добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл), и смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток разбавляли этилацетатом (2 л) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x200 мл). Собранный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (10% этилацетат в петролейном эфире) получили продукт в виде масла (19 г, 64% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.26 – 7.36 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.94 – 4.99 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.56 (m, 2H).

20

Стадия 2: Синтез бензил-3-(бромметил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата



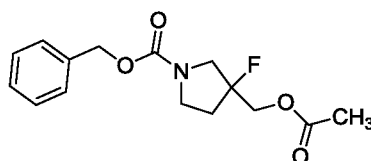
25

К охлажденному во льду раствору бензил-3-метиленипирролидин-1-карбоксилата (31,0 г, 143 ммоль) в дихлорметане (800 мл) добавляли по каплям тригидрофторид триэтиламина (57,51 г, 356,7 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли порциями N-бромсукцинимид (38,09 г, 214,0 ммоль). Реакционную смесь подогревали до 15°C . Через 1 ч добавляли 0,5 М водный раствор гидроксида натрия (200 мл), и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (1 л).

30

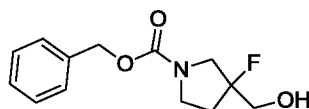
Органический экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (12% этилацетат в петролейном эфире) получили продукт в виде масла (36,3 г, 80,5% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.26 – 7.36 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.60 – 3.88 (m, 2H), 3.53 – 3.55 (m, 4H), 2.07 – 2.30 (m, 2H).

Стадия 3: Синтез бензил-3-(ацетоксиметил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата



Раствор бензил-3-(бромметил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,2 ммоль), йодида натрия (237 мг, 1,58 ммоль) и ацетата калия (931 мг, 9,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) нагревали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-3-(ацетоксиметил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (850 мг, выход 91%, неочищенный). МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 318,1$.

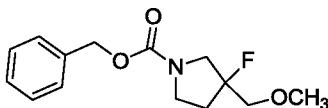
Стадия 4: Синтез бензил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата



К раствору бензил-3-(ацетоксиметил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли карбонат калия (468 мг, 3,38 ммоль) при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде масла (420 мг, выход 98%, неочищенный). МС (ИЭР) $[M]^+ = 254,2$.

- 5 Стадия 5: Синтез бензил-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата

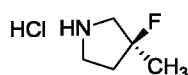


- 10 К охлажденному во льду раствору бензил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (7,0 г, 26 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли гидрид натрия (1,16 г, 29,0 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 45 мин добавляли по каплям йодметан (6,14 г, 43,3 ммоль), и раствор поддерживали при 0°C. Через 1 ч избыток основания гасили
- 15 насыщенным водным раствором хлорида аммония, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (16% → 20%
- 20 этилацетат в петролейном эфире) получили бензил-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (4,9 г, 66% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 6: Синтез гидрохлорида 3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидина

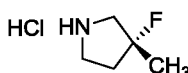
- 25 Суспензию бензил-3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,9 г, 18 ммоль) и палладия на углеводе (500 мг, 10 масс.%) в метаноле (100 мл) перемешивали при комнатной температуре при 1 атмосфере водорода. Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через целлит®, и фильтрат подкисляли 4 М хлоридом водорода в этилацетате (0,7 мл). Через 30 мин фильтрат
- 30 концентрировали с получением гидрохлорида 3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидина (3,0 г, 97% выход) в виде желтого твердого вещества.

Гидрохлорид (S)-3-фтор-3-метилпирролидина



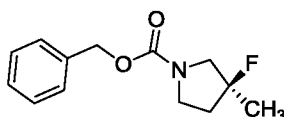
5

Гидрохлорид (R)-3-фтор-3-метилпирролидина

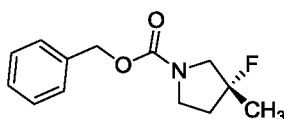


Стадия 1: Синтез (S)-бензил-3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата

10



и (R)-бензил-3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата



15

Суспензию бензил-3-(бромметил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (55,0 г, 174 ммоль) в диметилсульфоксиде (550 мл) и боргидрида натрия (26,33 г, 695,8 ммоль) нагревали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили 1 М водным раствором HCl (200 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (11% этилацетат в петролейном эфире) получили рацемический продукт (35 г). Энантиомеры (25 г) разделяли хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией (прибор: Thar 35; колонка: OJ 250 мм x 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза - А: сверхкритический CO₂ В: этанол, А:В = 90:10 при 180 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в форсунке: 100 бар; температура форсунки: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура подстроечного конденсатора: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением первого

30

пика элюирования, соответствующего (S)-бензил-3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилату (11 г, 53% выход, $[\alpha]^{20}_D = +21,6$ (с 0,84 г/100 мл, метанол)), и второго пика элюирования, соответствующего (R)-бензил-3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилату (11,5 г, 55,7% выход, $[\alpha]^{20}_D = -20,6$ (с 1,09 г/100 мл, метанол)) в виде желтых масел. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (отношение ротамеров 1:1) 7.36 – 7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.39 – 3.66 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 3H).

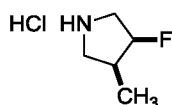
Стадия 2: Синтез гидрохлорида (S)-3-фтор-3-метилпирролидина

Суспензию (S)-бензил-3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (9,8 г, 41 ммоль) и палладия на углероде (2 г, 10 масс.%) в метаноле (900 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч под давлением водорода (50 фунт/кв. дюйм (344,7 кПа)). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат подкисляли HCl в этилацетате (25 мл, 4 M). Через 1 ч раствор концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида (S)-3-фтор-3-метилпирролидина (5,5 г, 95,3% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 3.57 – 3.66 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 21.6$ Гц, 3H).

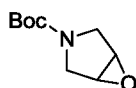
Стадия 3: Синтез гидрохлорида (R)-3-фтор-3-метилпирролидина

Получен, следуя методу, описанному для получения гидрохлорида (S)-3-фтор-3-метилпирролидина, но с замещением (R)-бензил-3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбоксилата и получением нехиральных вариантов. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 3.57 – 3.66 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 21.6$ Гц, 3H).

(±)-цис-3-Фтор-4-метилпирролидин

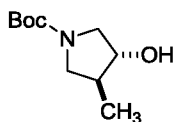


Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



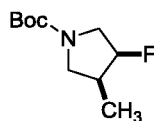
К раствору трет-бутил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (10,0 г, 59,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (12,2 г, 71,0 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч избыток окислителя гасили насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл). Отделенное органическое вещество промывали 0,5 М водным раствором гидроксида натрия (3x50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (10% этилацетат в петролейном эфире) получили трет-бутил-6-окса-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (6,2 г, 57% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.84 (d, $J = 12.8$ Гц, 1 H), 3.76 (d, $J = 12.8$ Гц, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.30 – 3.35 (m, 2 H), 1.45 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез (±)-транс-трет-бутил-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-6-окса-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (6,2 г, 34 ммоль) и цианида меди(I) (3,0 г, 34 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при -40°C добавляли по каплям метилмагния бромид (45 мл, 135 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире). Полученную в результате смесь подогревали до -20°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (0 → 25% этилацетат в петролейном эфире) получили продукт (4,0 г, 59% выход) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.95 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 3.24 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Гц, 3 H).

Стадия 3: Синтез (±)-цис-трет-бутил-3-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилат



5

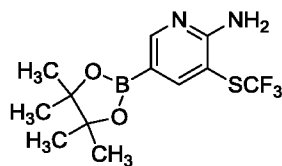
К охлажденному во льду раствору (±)-транс-трет-бутил-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,9 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (16 г, 99 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (0 → 20% этилацетат в петролейном эфире) получили (±)-цис-трет-бутил-3-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (820 мг, 41% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.92 (d, J = 53.6 Гц, 1 H), 2.46 – 3.73 (m, 3 H), 3.04 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.14 (m, 3 H).

Стадия 4: Синтез (±)-цис-3-фтор-4-метилпирролидина

Раствор (±)-цис-трет-бутил-3-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,5 ммоль) в 4 М хлориде водорода в этилацетате (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (180 мг), который использовали без дополнительной очистки.

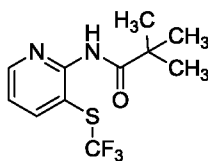
25

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((трифторметил)тио)пиридин-2-амин



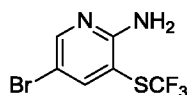
30

Стадия 1: Синтез N-(3-((трифторметил)тио)пиридин-2-ил)пиваламида



К раствору N-(пиридин-2-ил)пиваламида (3,56 г, 0,020 моль) в безводном
 5 тетрагидрофуране (200 мл) добавляли н-бутиллитий (20 мл, 50 ммоль, 2,5 М в
 гексанах) в течение 5 мин при -78°C . Реакционную смесь подогревали до 0°C в
 течение 20 мин. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до -40°C и добавляли
 N-метил-N-фенил-S-(трифторметил)тиогидроксиламин (4,14 г, 0,020 моль). Через
 1 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида
 10 аммония (40 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом
 (3x40 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным
 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате
 очистки колоночной флэш-хроматографией (20% этилацетат в петролейном
 эфире) получили продукт (2,1 г, 38% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.54 (m,
 15 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 1.38 (s, 6H).

Стадия 2: Синтез 5-бром-3-((трифторметил)тио)пиридин-2-амин



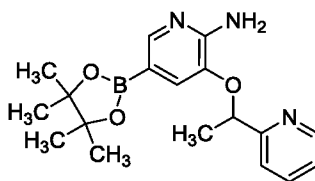
20

Раствор N-(3-((трифторметил)тио)пиридин-2-ил)пиваламида (2,1 г, 7,6
 ммоль) и гидроксида натрия (3,0 г, 76 ммоль) в воде (15 мл) нагревали при 50°C .
 Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор
 NBS (1,35 г, 7,6 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Через 10 мин реакционную смесь
 25 разбавляли насыщенным водным раствором сульфита натрия (15 мл), и
 полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3x30 мл).
 Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом
 натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки
 колоночной флэш-хроматографией (25% этилацетат в петролейном эфире)
 30 получили продукт (1,1 г, 55% выход, 2 стадии).

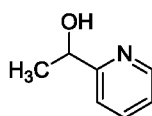
Стадия 3: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((трифторметил)тио)пиридин-2-амин

К раствору 5-бром-3-((трифторметил)тио)пиридин-2-амин (1,36 г, 5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,52 г, 6 ммоль), трициклогексилфосфина (196 мг, 0,7 ммоль) и ацетата калия (1,2 г, 12,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (640 мг, 0,7 ммоль) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((трифторметил)тио)пиридин-2-амин (1,4 г, 87,5% выход).

3-(1-(Пиридин-2-ил)этокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: Синтез 1-(пиридин-2-ил)этанол

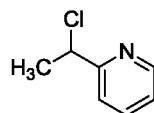


К охлажденному во льду раствору 1-(пиридин-2-ил)этанона (5,0 г, 41 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли порциями боргидрид натрия (2,34 г, 61,9 ммоль). Через 1 ч избыток боргидрида гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (60 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла (2,28 г, выход 45%, неочищенный); ЖХМС (ИЭР): [МН]⁺ =

123,9; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H).

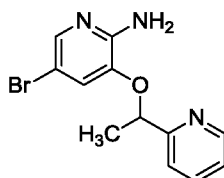
Стадия 2: Синтез 2-(1-хлорэтил)пиридина

5



К охлажденному во льду раствору 1-(пиридин-2-ил)этанола (2,28 г, 18,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) медленно добавляли тионилхлорид (1,48 мл, 20,4 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры в течение 36 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(1-хлорэтил)пиридина (2,5 г, выход 95%, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): $[\text{MH}]^+ = 141,7$.

15 Стадия 3: Синтез 5-бром-3-(1-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-2-амин

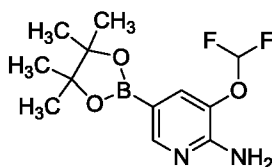


К раствору 2-амино-5-бромпиридин-3-ола (4,1 г, 22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 2-(1-хлорэтил)пиридин (2,8 г, 20 ммоль) и карбонат цезия (19,3 г, 59,2 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (25% $\rightarrow$ 33% этилацетат в петролейном эфире) с получением 5-бром-3-(1-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-2-амин (1,1 г, 19% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[\text{MH}]^+ = 294,0$.

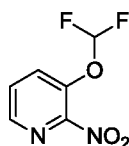
Стадия 4: Синтез 3-(1-(пиридин-2-ил)этокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин

Смесь 5-бром-3-(1-(пиридин-2-ил)этокси)пиридин-2-амина (0,20 г, 0,68 ммоль), бис(пинаколато)дибора (259 мг, 1,02 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (62 мг, 0,068 ммоль), трициклогексилфосфина (19 мг, 0,068 ммоль) и ацетата калия (200 мг, 2,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки.

10 3-(Дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин



15 Стадия 1: Синтез 3-(дифторметокси)-2-нитропиридина



К перемешанному раствору 2-нитропиридин-3-ола (5,0 г, 36 ммоль) и 2,2-дихлор-2-фторацетата натрия (8,16 г, 53,5 ммоль) в N,N-диметилметанамиде (20 мл) и воде (15 мл) медленно добавляли карбонат калия (9,86 г, 71,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 105°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), и раствор экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния в вакууме с получением 3-(дифторметокси)-2-нитропиридина (5,0 г, 74%). Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.48 (dd, J = 4.4, 1.2 Гц, 1H), 8.18 (dd, J = 4.4, 0.8 Гц, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.45 (t, J = 72.0 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

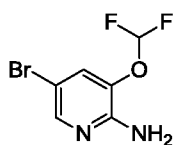


5

К перемешанному раствору 3-(дифторметокси)-2-нитропиридина (5,0 г, 2,6 ммоль) и хлорида аммония (4,22 г, 78,9 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (30 мл) добавляли порошок железа (7,34 г, 132 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до сухого состояния в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x70 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния в вакууме с получением 3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (2,3 г, 55%). Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.90 (dd, J = 4.8, 1.6 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 0.8 Гц, 1H), 7.07 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.53 (dd, J = 8.0, 0.8 Гц, 1H), 6.01 (s, 2H).

Стадия 3: Синтез 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин

20



К раствору 3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (2,3 г, 14 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли N-бромсукцинимид (2,61 г, 14,6 ммоль) в течение 3 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре еще в течение 20 мин и концентрировали до сухого состояния в вакууме. Полученный в результате остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x60 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной

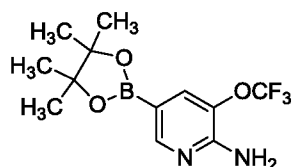
флэш-хроматографией (20% этилацетат в гексанах) с получением 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (3,2 г, 93%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 73.6$ Гц, 1H), 6.34 (s, 2H).

5 Стадия 4: Синтез 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин

К раствору 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (3,2 г, 13 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан (3,74 г, 14,7 ммоль), трициклогексилфосфин (525 мг, 1,87 ммоль),
10 ацетат калия (3,28 г, 33,5 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (490 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин и нагревали до 110°C . Через 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x75 мл). Объединенные органические слои высушивали над
15 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния в вакууме. В результате очистки колоночной флэш-хроматографией (25% этилацетат в гексане) получили 3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (1,3 г, 34%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 73.6$ Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 1.25 (s, 12H).

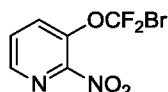
20

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



25

Стадия 1: 3-(бромдифторметокси)-2-нитропиридин



К перемешанному раствору гидрида натрия (856 мг, 21,4 ммоль) в N-метилпирролидине (20 мл) добавляли раствор 2-нитропиридин-3-ола (2,0 г, 14 ммоль) в N-метилпирролидине (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при

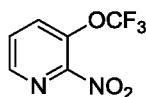
30

20°C в течение 30 мин с последующим нагреванием при 50°C еще в течение 30 мин, после чего охлаждали до комнатной температуры. Добавляли по каплям CF_2Br_2 (4,49 г, 21,4 ммоль). Через 18 ч добавляли дополнительное количество CF_2Br_2 (8,99 г, 42,83 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C еще в течение 18 ч.

- 5 Реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл), соляным раствором (2x50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-
10 хроматографией (15% этилацетат в петролейном эфире) с получением продукта (890 мг, 23%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53 – 8.51 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H).

Стадия 2: 2-нитро-3-(трифторметокси)пиридин

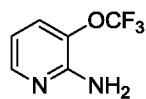
15



- Раствор 3-(бромдифторметокси)-2-нитропиридина (0,50 г, 1,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до -78°C , затем добавляли тетрафторборат
20 серебра (796 мг, 4,09 ммоль). Полученную в результате смесь медленно подогревали до 20°C и давали возможность перемешиваться в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл), и полученную в результате смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3x10 мл). Объединенные органические слои высушивали над
25 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния в вакууме. Остаток использовали без дополнительной очистки (300 мг, 78%): ЖХМС (ИЭР) m/z 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

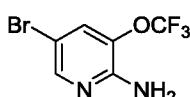
Стадия 3: 3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

30



К перемешанному раствору 2-нитро-3-(трифторметокси)пиридина (370 мг, 1,8 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли водный раствор хлорида аммония (951 мг, 17,8 ммоль, в 10 мл воды) и порошок железа (993 мг, 17,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до сухого состояния в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния в вакууме. Продукт использовали без дополнительной очистки (250 мг, 79%): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.93 – 7.91 (m, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 6.59 – 6.56 (m, 1H), 6.35 (br s, 2H).

Стадия 4: 5-бром-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин



К раствору 3-(трифторметокси)пиридин-2-амина (0,30 г, 1,7 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли N-бромсукцинимид (450 мг, 2,53 ммоль) при 20°C. Через 5 мин реакцию смесь концентрировали до сухого состояния в вакууме. Полученный в результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (15% этилацетат в петролейном эфире) с получением продукта (220 мг, 51%): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.03 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.75 – 7.74 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H).

Стадия 5: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин

К раствору 5-бром-3-(трифторметокси)пиридин-2-амина (220 мг, 0,856 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (261 мг, 1,03 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (63 мг, 0,0856 ммоль) и ацетат калия (252 мг, 2,57 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный в

результате остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (15% этилацетат в петролейном эфире) с получением продукта (220 мг, 84%): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.14 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.46 – 7.45 (m, 1H), 6.86 (br s, 2H), 1.27 (s, 12H).

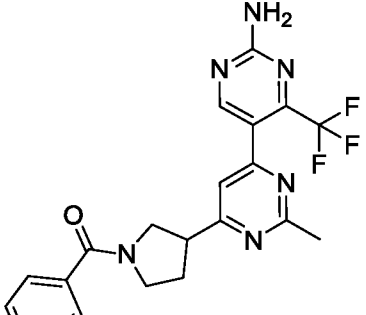
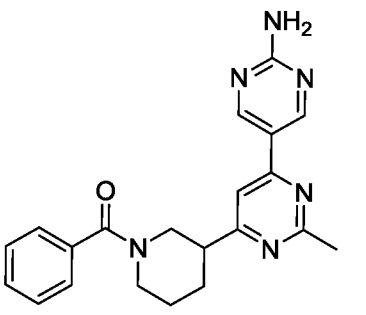
5

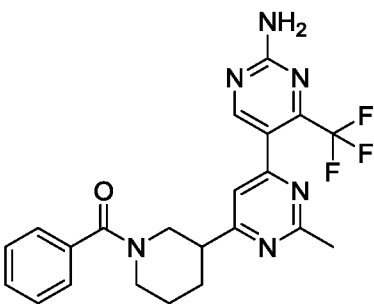
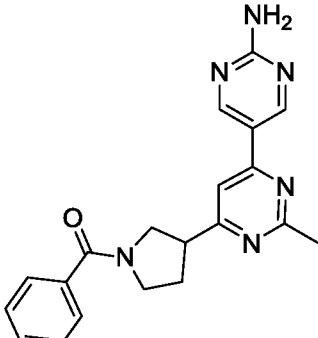
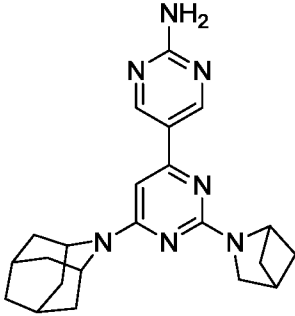
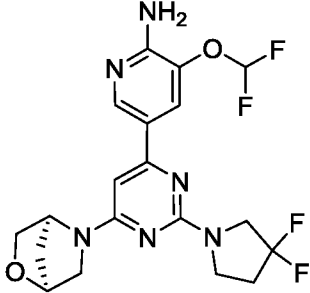
Пример 2

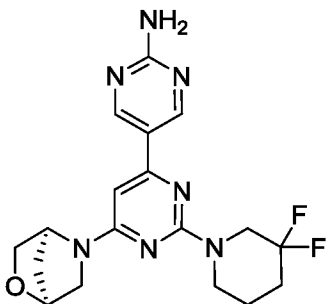
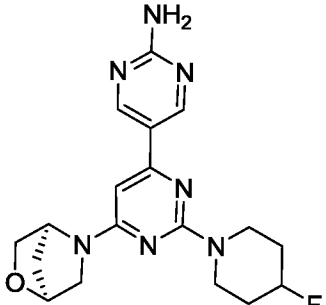
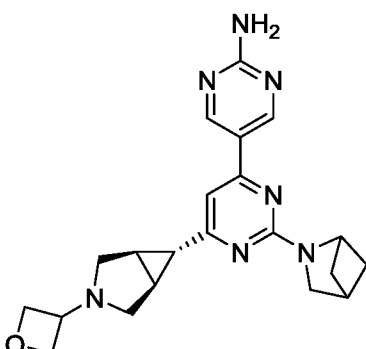
Соединения, описанные в таблице 1, были получены путем выполнения стадий синтеза, описанных в общих способах А-АС, как описано выше в примере 1, с модификацией исходных реагентов и/или промежуточных соединений и способов, которые должны быть известны специалистам в данной области техники в свете структур конечных соединений, с получением соединений в таблице 1. Соединения, описанные в таблице 1, были протестированы на ингибиторную активность в отношении DLK, как описано в примере 3.

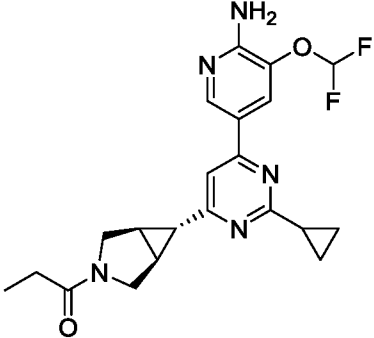
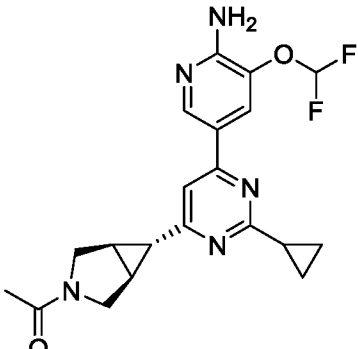
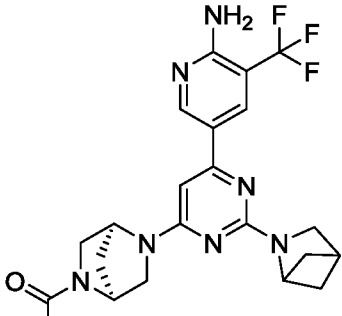
15

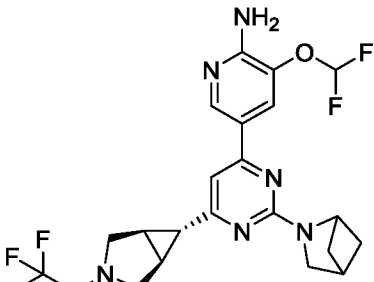
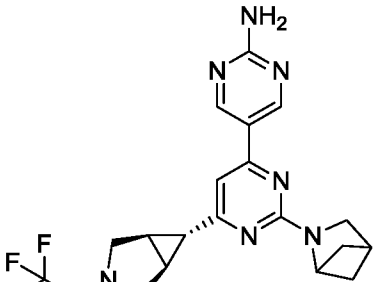
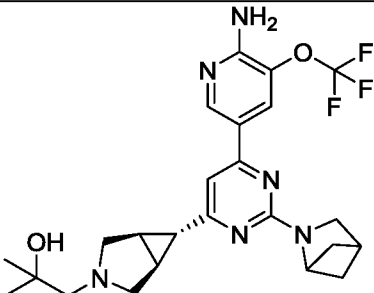
Таблица 1

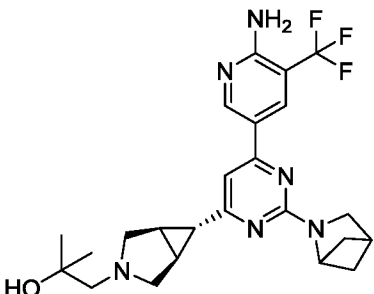
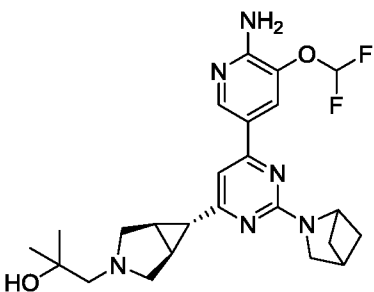
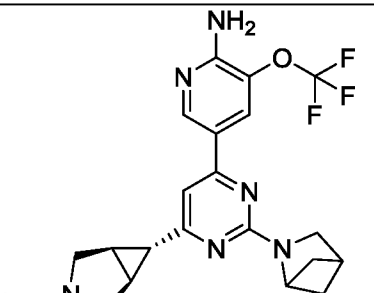
№	DLK K_i (мкМ)	Структура	^1H ЯМР	МС [МН] $^+$	Способ
1	6,43	 [3-[6-[2-амино-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-метил-пиримидин-4-ил]пирролидин-1-ил]-фенил-метанон	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.63 (d, J = 21.2 Гц, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 4.12 – 3.89 (m, 1H), 3.80 – 3.52 (m, 4H), 3.17 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 3H), 2.41 – 2.04 (m, 2H).	429	Н
2	1,7	 [3-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-метил-пиримидин-4-ил]-1-пиперидил]-фенил-метанон	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.02 (s, 2H), 7.79 – 7.59 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.12 – 6.91 (m, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 1H), 3.76 – 3.53 (m, 1H), 3.19 – 2.80 (m, 3H), 2.64 – 2.59 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.89 –	375	Н

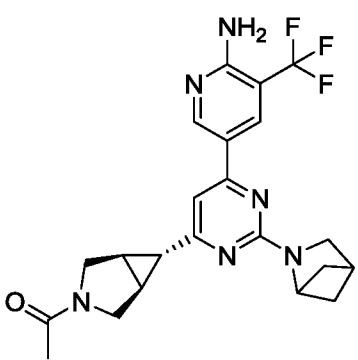
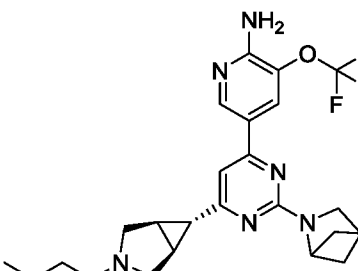
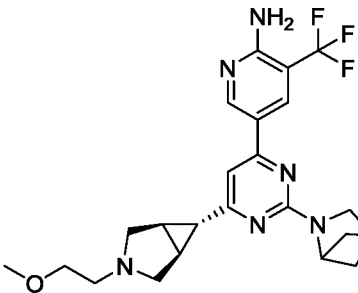
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			1.47 (m, 3H).		
3	6,43	 [3-[6-[2-амино-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-2-метил-пиримидин-4-ил]-1-пиперидил]-фенил-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.65 – 4.37 (m, 1H), 4.08 (q, J = 5.3 Гц, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 3.14 – 2.89 (m, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.50 (m, 3H).	443	H
4	1,73	 [3-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-метил-пиримидин-4-ил]пирролидин-1-ил]-фенил-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.00 – 3.43 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 3H), 2.42 – 2.06 (m, 2H).	361	H
5	0,83			390	I
6	0,001	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 3H), 3.66 (d, J = 7.4 Гц, 1H),	441	E

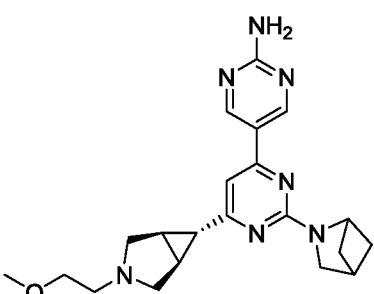
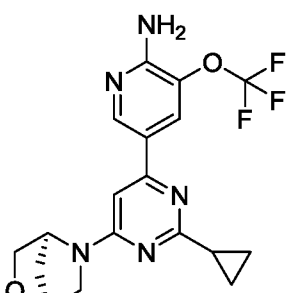
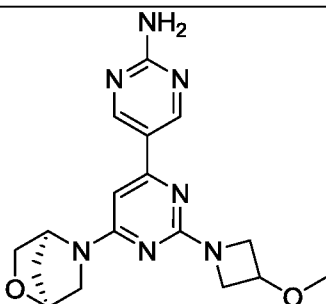
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		дифторпирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	3.47 (d, J = 10.6, 1.5 Гц, 1H), 3.40 – 3.23 (m, 1H), 2.46 (q, J = 7.4, 6.9 Гц, 1H), 1.87 (s, 2H).		
7	0,10	 5-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.08 (t, J = 12.1 Гц, 2H), 3.88 – 3.71 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 2H).	390	Е
8	0,22	 5-[2-(4-фтор-1-пиперидил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.11 – 4.74 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 3H), 3.45 (d, 1H), 2.00 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.58 (m, 2H).	372	Е
9	0,11	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 – 4.95 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 4H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.94 – 2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	392,2	С

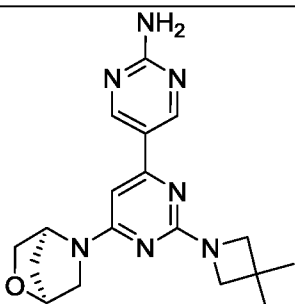
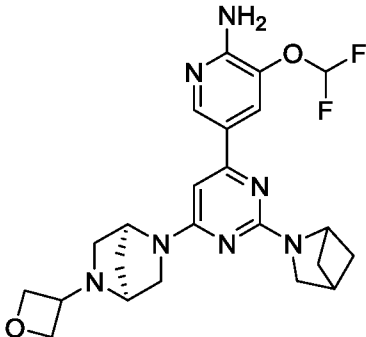
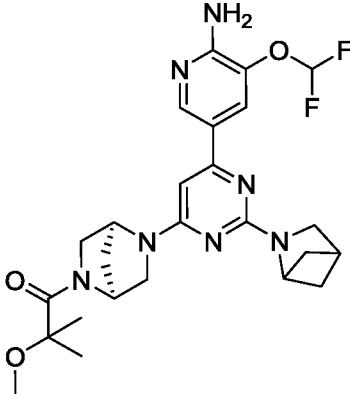
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
10	0,01	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 5H), 1.85 (t, J = 3.2 Гц, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 7H).	416,1	С
11	0,01	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 2.26 – 2.24 (m, 1H), 2.18 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.86 (t, J = 3.2 Гц, 1H), 1.00 – 0.97 (m, 4H).	402,1	С
12	0,01	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-амино-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.53 – 6.21 (m, 1H), 5.10 – 4.89 (m, 1H), 4.80 – 4.78 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.23 – 2.84 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 – 1.81 (m, 2H), 1.29 (d, J = 2.0 Гц, 2H).	459,9	В

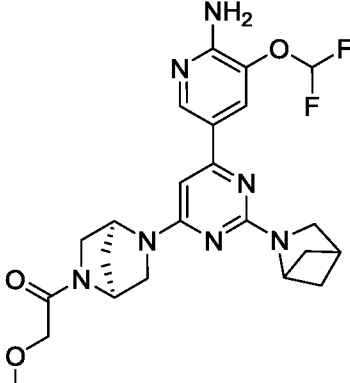
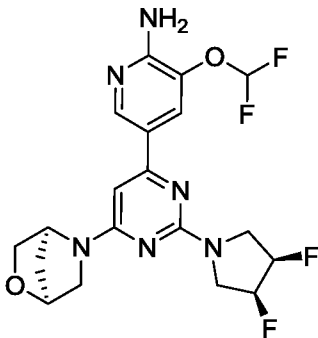
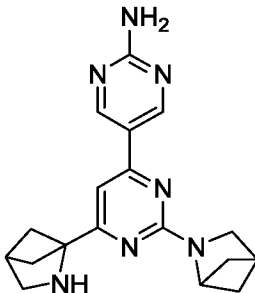
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
13	0,20	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.97 – 4.94 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.28 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.78 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.25 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H).	483,1 4	С
14	0,43	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.92 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.83 (br.s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 3.13 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.74 – 2.72 (m, 2H), 2.12 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.30 – 1.29 (m, 2H).	418,1	С
15	0,001	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-амино-5-(трифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-2-метил-пропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.98 – 1.95 (m, 4H), 1.33 – 1.32 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).	491,2	С

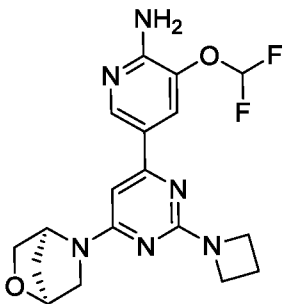
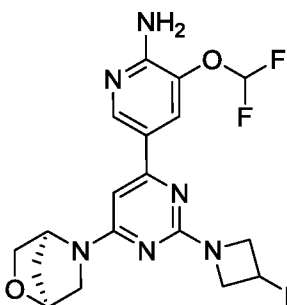
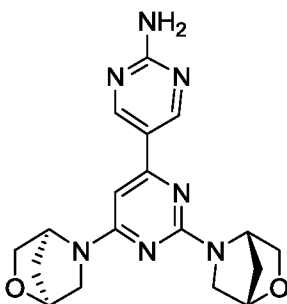
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
16	0,001	 1-[(1R,5S)-6-[6-амино-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-2-метил-пропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.83 – 4.81 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.16 – 3.14 (m, 2H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 4H), 1.29 (d, J = 2.8 Гц, 2H), 1.05 (s, 6H).	475,0	С
17	0,001	 [6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-2-метил-пропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.98 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.31 – 3.28 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.75 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).	473,1 7	С
18	0,05	 1-[(1R,5S)-6-[6-амино-5-(трифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 3H), 3.45 – 3.40 (m, 3H), 2.95 – 2.91 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.96 – 1.93 (m, 4H), 1.74 (s, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 1H).	460,9	С

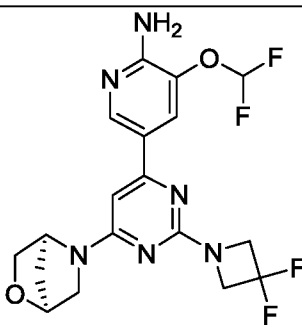
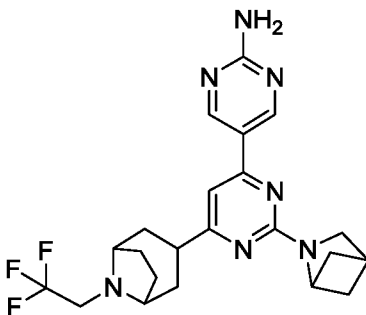
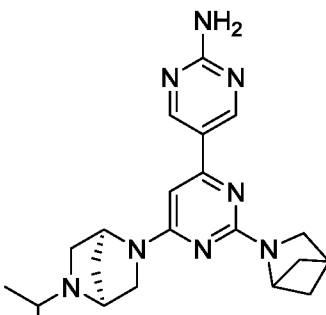
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
19	0,03	 1-[(1R,5S)-6-[6-амино-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.90 (m, 4H), 1.73 – 1.71 (m, 1H), 1.31 (d, J = 4.0 Гц, 2H).	445,0	С
20	0,01	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.54 – 3.50 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.58 – 2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 3H), 1.42 – 1.41 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).	477,14	С
21	0,007	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.82 – 4.81 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 8H), 3.36 – 3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.06 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 2.87 – 2.84 (m, 1H), 2.58 – 2.57 (m, 1H), 2.39 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 3H), 1.29 (d, J = 2.4 Гц, 1H).	461,0	С

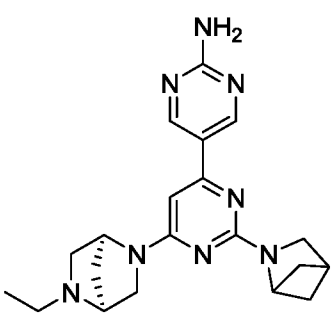
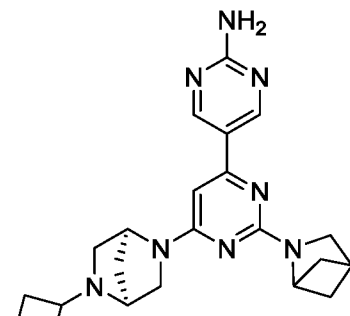
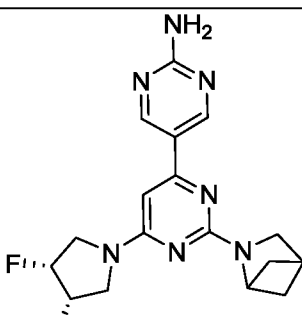
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
22	0,03	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.96 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 2H), 2.51 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.32 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	393,9	С
23	0,02	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.52 (br.s, 1H), 5.08 (br.s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.52 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.08 – 1.05 (m, 2H), 0.95 – 0.92 (m, 2H).	394,1 9	А
24	1,61	 5-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10.4, 2.5 Гц, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.89 (s, 2H).	355	Е

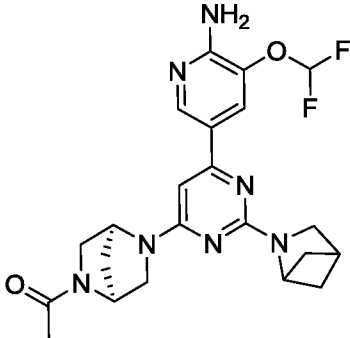
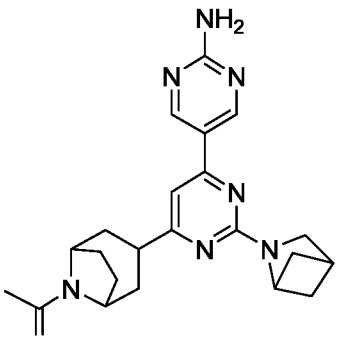
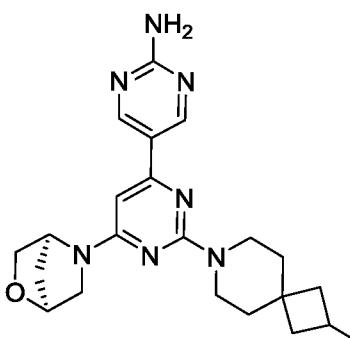
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
25	1,09	 5-[2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.87 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J = 7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.26 (s, 5H).	353	Е
26	0,01	 5-(5-((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.92 (t, J = 72.0 Гц, 1H), 6.24 (br.s, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 3H), 4.79 – 4.74 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 2H).	472,0	В
27	0,001	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-амино-5-(диформетокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-метокси-2-метил-пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.30 (br.s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 – 3.42 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 3H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 8H).	516,0	В

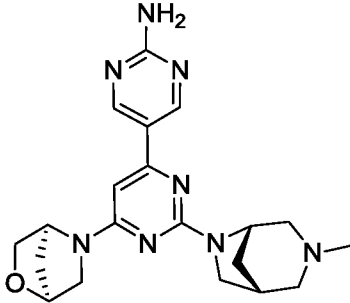
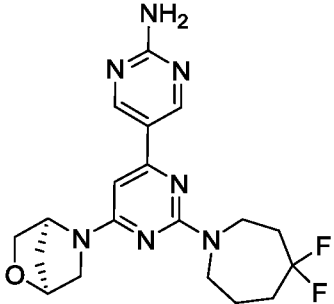
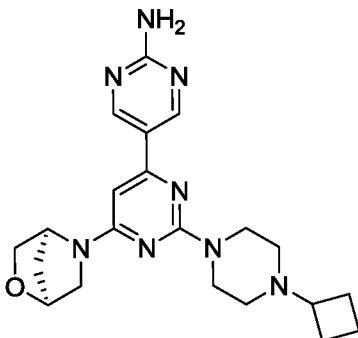
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
28	0,001	 [6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабicyclo[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,5-диазабicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]-2-метокси-этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.16 (br.s, 1H), 4.99 (br.s, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 3.92 – 3.91 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 5H), 3.30 – 3.24 (m, 5H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 2H).	488,0	В
29	0,005	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 6.96 (m, 1H), 6.66 – 6.12 (m, 3H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, J = 7.2, 1.6 Гц, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 3H), 3.47 (d, J = 10.4, 1.4 Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.87 (s, 2H).	441	Е
30	0,81	 5-[2-(3-азабicyclo[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-азабicyclo[2.1.1]гексан-4-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.93 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 3H), 2.76 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.01 (d, J = 16.4 Гц, 4H), 1.47 (dd, J = 3.9, 1.7 Гц, 2H), 1.36 (dd, J = 4.3, 1.7 Гц, 2H), 1.24 (s, 1H).	336	С

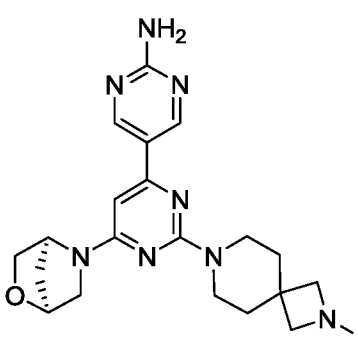
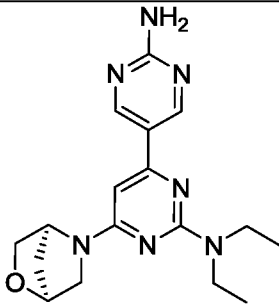
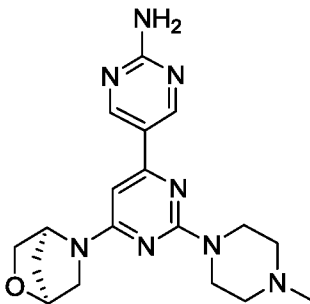
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
31	0,03	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 – 6.93 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.44 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 1.85 (s, 2H).	391	Е
32	0,02	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 – 6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.58 – 5.33 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.00 (d, J = 11.1, 3.2 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.45 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 1.86 (s, 2H).	409	Е
33	1,07	 5-[2,6-бис[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 7.3, 5.9 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 8.6, 7.4, 4.3 Гц, 3H), 3.33 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 4H).	368	Е

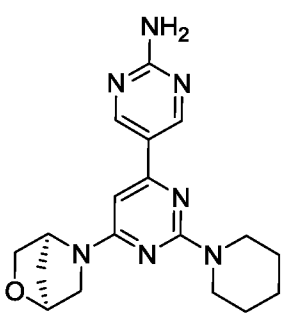
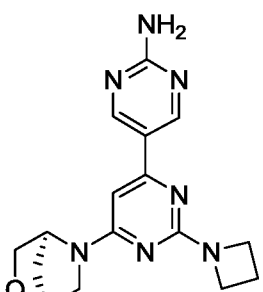
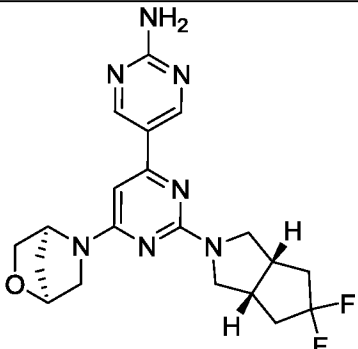
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
34	0,024	 5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин		427	Е
35	0,17	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (q, J = 10.2 Гц, 3H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 6H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 4.3, 1.7 Гц, 2H).	446	С
36	0,22	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.85 (s, 2H), 6.07 (br.s, 1H), 4.87 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.54 (br.s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 3.11 – 3.08 (m, 1H), 2.89 – 2.88 (m, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 4H), 1.38 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 1.06 (dd, J = 6.0, 15.2 Гц, 6H).	393,2 2	В

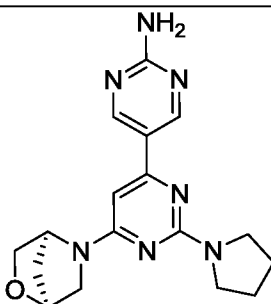
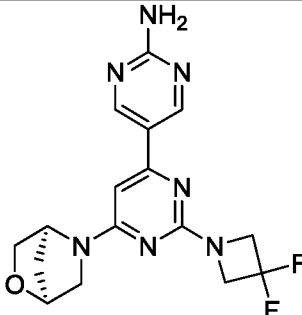
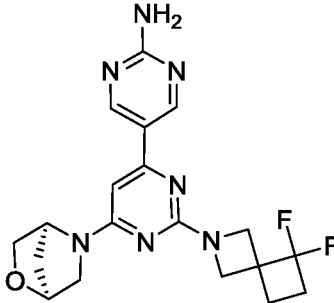
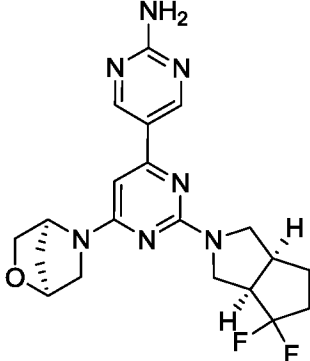
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
37	0,22	 5-[2-(3-азабическло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-5-этил-2,5-диазабическло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.86 (s, 2H), 6.11 (br.s, 1H), 4.88 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.60 (br.s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.95 – 2.91 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 4H), 1.41 – 1.40 (m, 2H), 1.10 (t, J = 3.2 Гц, 3H).	379,23	В
38	0,29	 5-[2-(3-азабическло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабическло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.95 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 6.25 (br.s, 1H), 4.83 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 4.56 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 4.35 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 4.28 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 3.90 – 3.88 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 1H), 2.68 – 2.66 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.84 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.32 – 1.15 (m, 2H).	407,2	В
39	0,07	 5-[2-(3-азабическло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.93 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.49 – 5.34 (m, 2H), 4.85 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 2H).	359,8	В

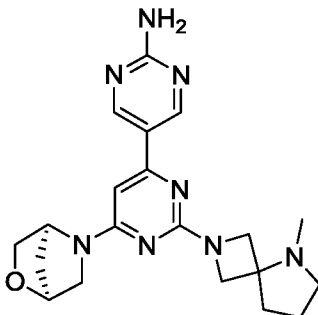
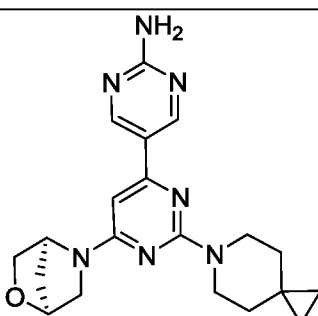
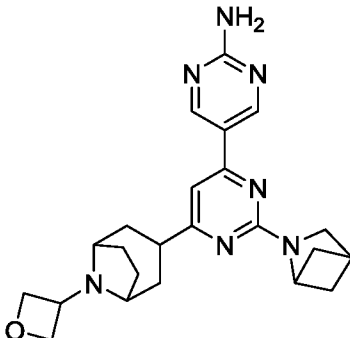
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
40	0,004	 1-[(1S,4S)-5-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.17 (br.s, 1H), 4.98 (br.s, 1H), 4.84 – 4.67 (m, 2H), 3.56 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 4H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 2.88 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.87 – 1.84 (m, 2H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).	457,9	В
41	0,28	 1-[3-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.89 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.70 (m, 7H), 1.34 (dd, J = 4.4, 1.8 Гц, 2H).	406	С
42	0,17	 5-[2-(2-фтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 5.91 – 5.77 (m, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 3.77 (d, J = 7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.45 (dd, J = 10.6, 1.5 Гц, 1H), 3.18 (t, J = 12.1 Гц, 2H), 2.43 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 2.37 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H).	412	Е

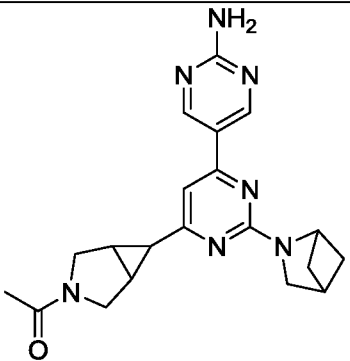
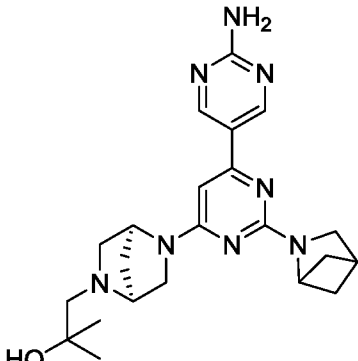
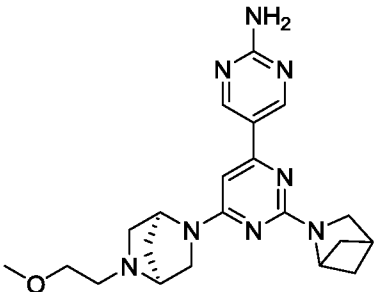
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			1.72 – 1.51 (m, 2H).		
43	1,61	 5-[2-[(1R,5S)-3-метил-3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 3.14 – 2.98 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.13 (d, J = 3.4 Гц, 3H), 1.96 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.53 (d, J = 10.6 Гц, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 8.89 (d, J = 10.6 Гц, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 1H), 3.77 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 3H).	395	Е
44	0,07	 5-[2-(4,4-дифторазапан-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 5H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.46 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 4H).	404	Е
45	1,75	 5-[2-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.4 Гц, 1H), 3.71 (t, J = 4.9 Гц, 4H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.27 (t, J = 5.0 Гц, 4H), 1.97 (qd, J = 7.2, 3.1 Гц, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 4H), 1.72 –	409	Е

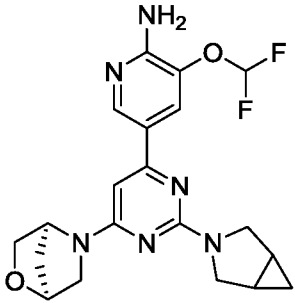
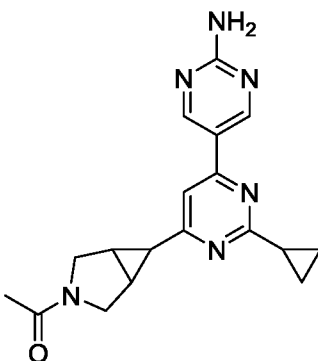
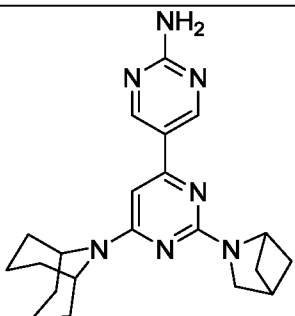
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			1.54 (m, 2H).		
46	1,61	 5-[2-(2-метил-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6- [(1S,4S)-2-окса-5- азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J = 7.2, 1.5 Гц, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.64 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.71 (t, J = 5.3 Гц, 4H).	409	Е
47	0,07	 4-(2-аминопиримидин-5-ил)-N,N- диэтил-6-[(1S,4S)-2-окса-5- азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.2, 1.6 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 1.87 (t, 2H), 1.14 (t, 6H).	342	Е
48	1,61	 5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6- [(1S,4S)-2-окса-5- азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.34 (t, J = 5.0 Гц, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (s, 2H).	369	Е

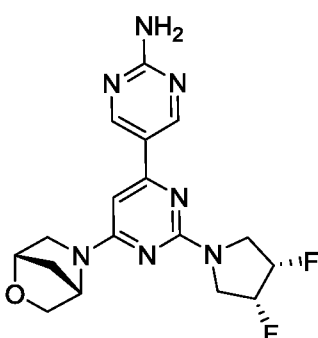
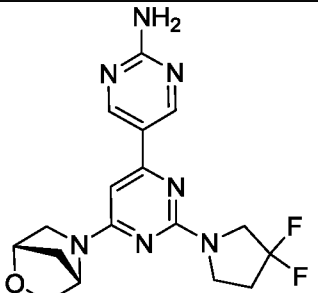
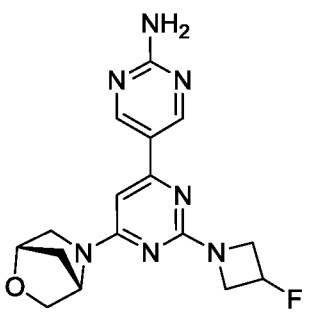
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
49	0,54	 5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(1-пиперидил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 5H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 4H).	354	Е
50	0,41	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.87 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.77 (dd, J = 7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.43 (dd, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.24 (p, J = 7.5 Гц, 2H), 1.85 (s, 2H).	326	Е
51	0,20	 5-[2-[(3aS,6aR)-5,5-дифтор-1,3,3a,4,6,6a-гексагидроциклопента[с]пиррол-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 3H), 2.89 (q, J = 9.3, 8.1 Гц, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).	416	Е

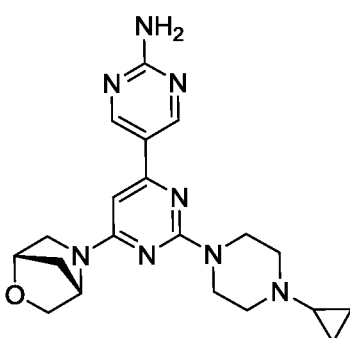
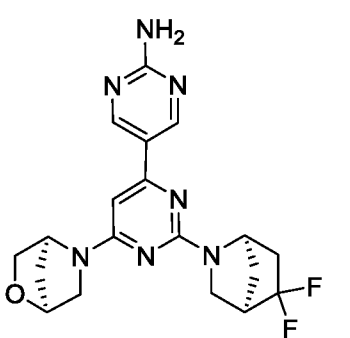
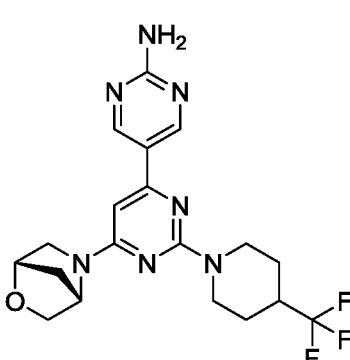
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
52	0,086	 5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 5H), 1.96 – 1.79 (m, 6H).	340	Е
53	0,27	 5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (t, J = 12.6 Гц, 4H), 3.78 (dd, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 1.87 (s, 2H).	362	Е
54	0,16	 5-[2-(7,7-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабисцикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.19 (d, J = 9.3, 3.2 Гц, 2H), 3.94 (d, J = 9.2, 2.8 Гц, 2H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.44 (d, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).	402	Е
55	0,13		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.84 – 3.58 (m, 5H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 1H),	416	Е

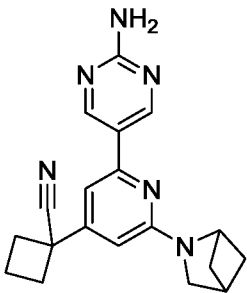
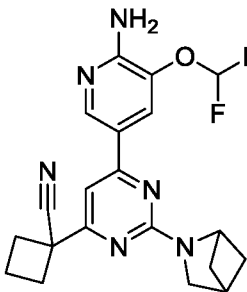
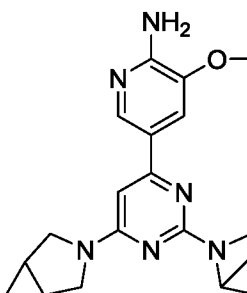
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		5-[2-[(3aR,6aS)-4,4-дифтор-1,3,3a,5,6,6a-гексагидроциклопента[с]пиррол-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	1.86 (s, 2H), 1.68– 1.57 (m, 1H).		
56	1,61	 5-[2-(5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.0, 3.2 Гц, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 10.6, 1.5 Гц, 1H), 3.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 2.62 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H).	395	Е
57	0,12	 5-[2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 4H), 3.77 (d, J = 7.2, 1.4 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 4H), 0.34 (s, 4H).	380	Е
58	0,21	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[8-(оксетан-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.92 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.58 (t, J = 6.2 Гц, 2H), 4.35 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.8, 3.2 Гц, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 6H), 1.69 – 1.57 (m,	420	С

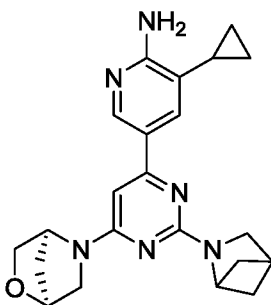
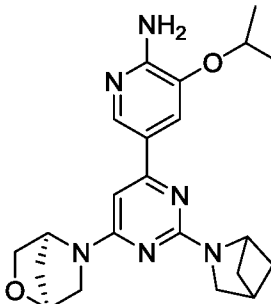
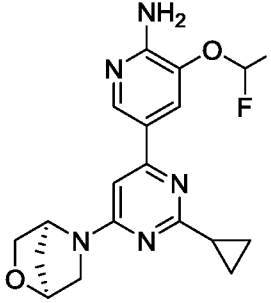
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			4H), 1.35 (dd, J = 4.3, 1.8 Гц, 2H)		
59	0,02	 1-[6-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.94 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.95 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H).	377,8	С
60	0,01	 1-[(1S,4S)-2-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-метил-пропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.40 – 6.14 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.28 – 3.27 (m, 2H), 3.04 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.57 – 2.54 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.93 – 1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 2H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 6H).	423,2	В
61	0,01	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.84 (s, 2H), 6.09 (br.s, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 2H), 4.67 (br.s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 4H), 3.48 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.31 (m, 3H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 2.76 – 2.74 (m, 2H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m,	409,2	В

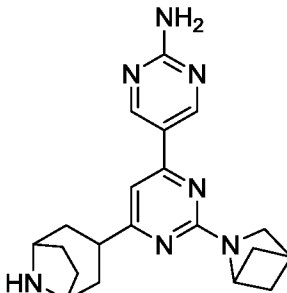
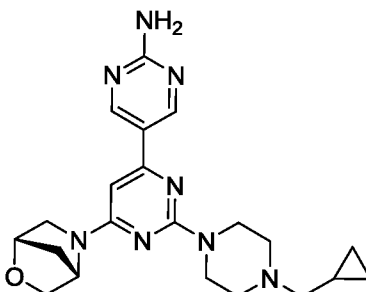
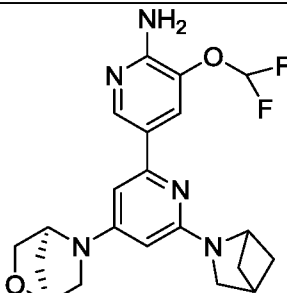
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			3H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.42 – 1.38 (m, 2H).		
62	0,003	 5-[2-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.17 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.30 (br.s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 3H), 3.64 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.61 – 1.58 (m, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 1H), 0.14 – 0.11 (m, 1H).	416,8	A
63	0,53	 1-[6-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.98 (s, 2H), 1.17 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.99 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.74 – 3.72 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 4.0, 12.4 Гц, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.80 – 1.78 (m, 1H), 1.13 – 1.11 (m, 2H), 1.04 – 1.02 (m, 2H).	336,9	C
64	0,27	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.91 (s, 2H), 6.92 (br s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.80 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.18 – 1.51 (m, 14H), 1.39 – 1.27 (m, 2H).	378	I

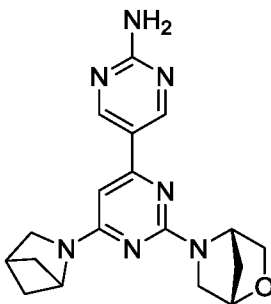
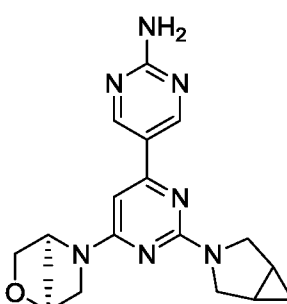
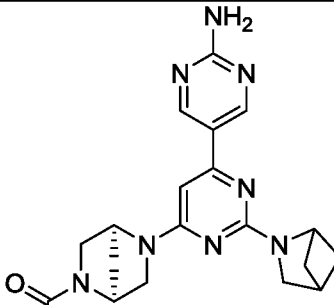
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
65	0,04	 5-[2-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.93 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.78 (d, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 3H), 3.46 (d, J = 10.5, 1.6 Гц, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H).	376	Е
66	0,03	 5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.93 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.91 (t, J = 13.5 Гц, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.87 (s, 2H).	376	Е
67	0,65	 5-[2-(3-фторазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.45 (d, J = 57.9, 6.1, 3.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.77 (d, J = 7.3, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.86 (s, 2H).	395	Е

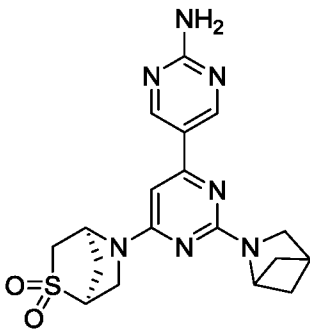
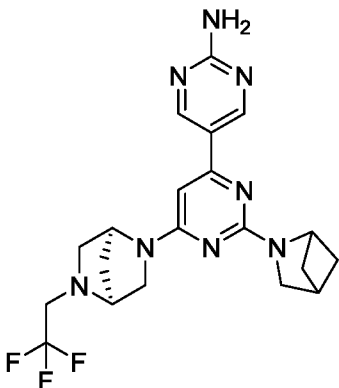
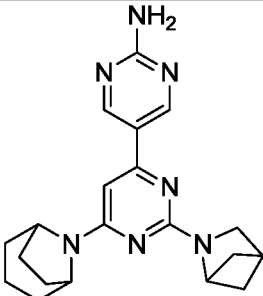
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
68	1,61	 5-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.7 Гц, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 5H), 3.45 (d, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.56 (t, J = 5.0 Гц, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (q, J = 3.2, 2.6 Гц, 2H).	395	Е
69	0,11	 5-[2-[(1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (d, J = 7.5, 1.7 Гц, 2H), 3.66 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.56 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 3.50-3.40 (d, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 3H), 3.45 (d, J = 9.9, 1.7 Гц, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 18.5 Гц, 4H).	402	Е
70	0,22	 5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.78 (d, J = 7.3, 1.4 Гц, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.46 (d, J = 10.5, 1.4 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.82 (t, J = 12.8 Гц, 2H), 1.86 (d, J = 11.0 Гц, 4H), 1.45 – 1.28 (m, 2H).	422	Е

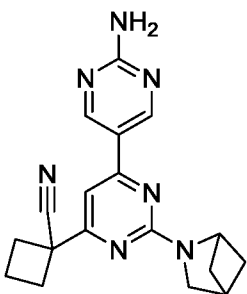
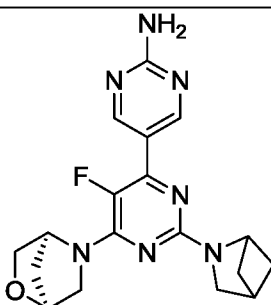
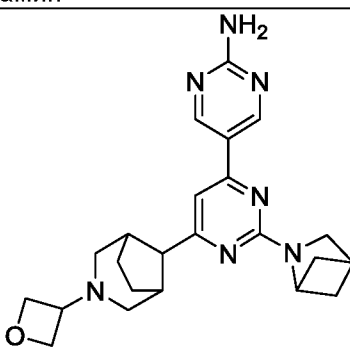
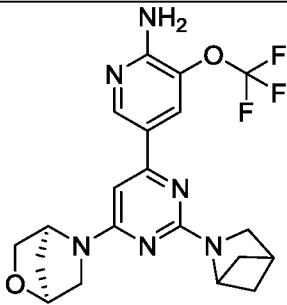
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
71	0,09	 1-[2-(2-аминопиримидин-5-ил)-6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-пиридил]циклобутанкарбонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.92 (s, 2H), 7.10 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.46 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 4.88 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.39 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 2H).	333	G
72	0,04	 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]циклобутанкарбонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.23 (t, J = 74.0 Гц, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.95 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 2H).	399	I
73	0,002	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.73 – 4.68 (m, 1H), 3.62 (br.s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.30 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.75 – 2.73 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.51 – 1.50 (m, 2H), 1.24 – 1.22 (m, 2H), 0.64 – 0.61 (m, 1H), 0.02 – 0.01 (m, 1H).	401,0	A

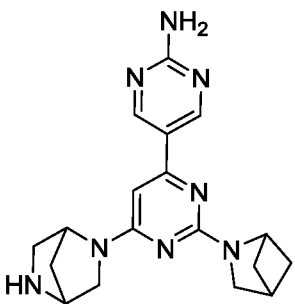
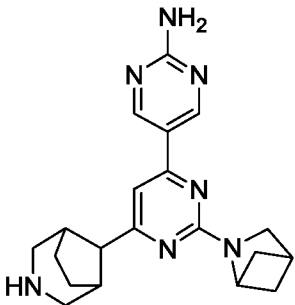
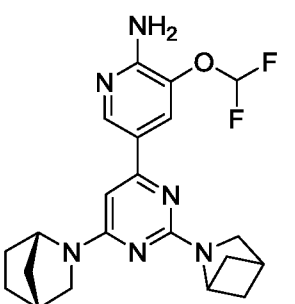
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
74	0,05	 5-[2-(3-азабicyclo[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-циклопропил-пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.96 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 – 4.94 (m, 2H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 4H), 1.68 – 1.66 (m, 1H), 1.48 – 1.46 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H), 0.69 – 0.67 (m, 2H).	390,9	A
75	0,009	 5-[2-(3-азабicyclo[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-изопропокси-пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (br.s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.80 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 2H), 3.75 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.43 – 3.42 (m, 4H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.32 – 1.21 (m, 8H).	409,2	A
76	0,008	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.12 (br.s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 0.97 – 0.95 (m, 2H).	376,1 376,1	A

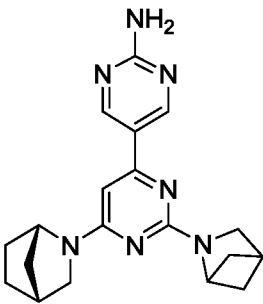
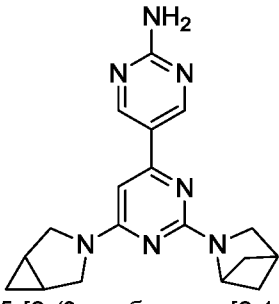
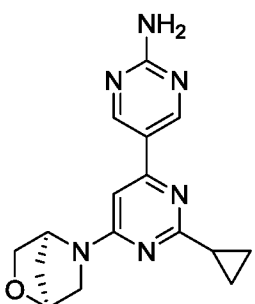
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.80 (br.s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 3H), 0.99 – 0.88 (m, 4H).		
77	0,16	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.94 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.93 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 4H), 1.94 – 1.76 (m, 7H), 1.35 (dd, J = 4.4, 1.7 Гц, 2H).	364	C
78	1,61	 5-[2-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.92 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.46 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 3.10-2.52 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 0.96 (s, 1H), 0.55 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 0.21 (s, 2H), 3.10 – 2.52 (m, 4H).	409	E
79	0,06	 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-2-(дифторметокси)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.76 – 4.74 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (d, J = 6.8 Гц,	416,1	D

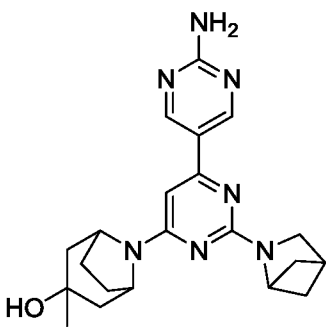
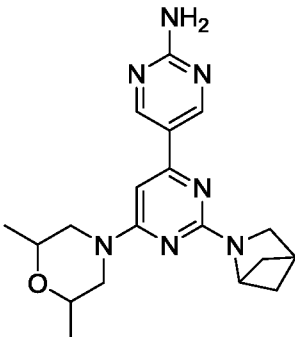
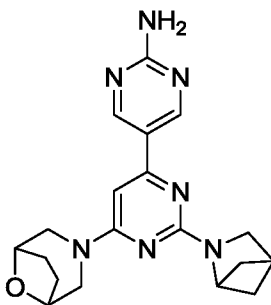
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	1H), 3.63 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.45 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.27 – 1.26 (m, 2H).		
80	0,08	 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.38 (br.s, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.67 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 4H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.33 (d, J = 2.8 Гц, 2H).	351,8	В
81	0,038	 5-[2-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.54 – 6.10 (br.s, 1H), 5.08 – 4.96 (br.s, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 1H), 3.84 – 3.81 (m, 2H), 3.77 – 3.75 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.60 – 1.58 (m, 2H), 0.73 – 0.66 (m, 1H), 0.14 – 0.12 (m, 1H).	352,1 9	В
82	0,034	 1-[(1S,4S)-5-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-2,5-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 6.68 – 6.12 (br.s, 1 H), 5.11 – 4.95 (br.s, 1 H), 4.88 – 4.65 (m, 2 H), 3.55 – 3.33 (m, 5 H), 3.28 – 3.23 (m, 1 H), 2.88 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 2.02 (s, 2 H), 1.93 (s, 3 H),	393,1 5	В

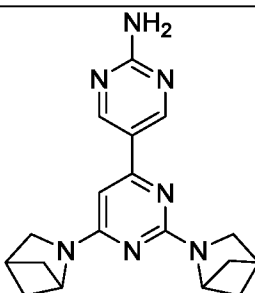
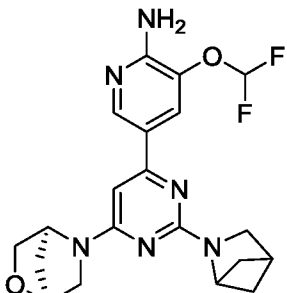
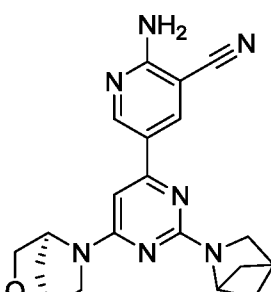
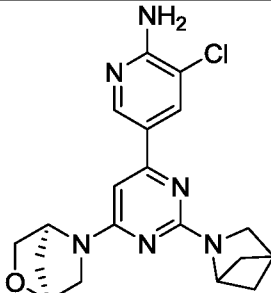
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этанон	1.86 – 1.83 (m, 2 H), 1.31 (s, 2 H).		
83	0,17	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2,2-диоксо-2H-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.91 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.50 – 2.47 (m, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.47 (d, J = 4.0 Гц, 2H).	399,8	В
84	0,051	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-трифторэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.50 – 6.15 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.51 – 3.48 (m, 3H), 3.45 – 3.40 (m, 2H), 3.08 – 3.05 (m, 1H), 2.89 – 2.88 (m, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87 – 1.86 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 – 1.32 (m, 2H).	433,1	А
85	0,05	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.87 (s, 2 H), 6.94 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 4.78 – 4.76 (m, 1 H), 4.54 (br.s, 2 H), 2.84 – 2.83 (m, 1 H), 2.46 (s, 2 H), 1.88 (s, 4 H), 1.75 – 1.67 (m, 5 H), 1.42 – 1.27 (m, 5 H).	363,9	А

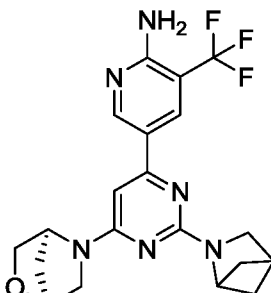
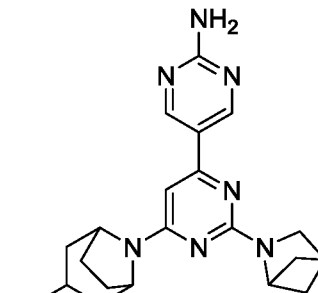
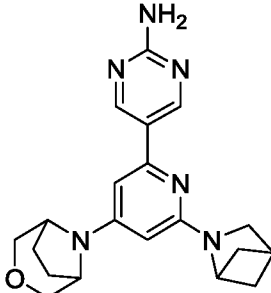
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
86	0,21	 1-[6-(2-аминопиридин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиридин-4-ил]циклобутанкарбонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.01 (s, 2H), 7.21 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.06 – 4.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.34 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.45 – 1.33 (m, 2H).	334	I
87	0,21	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-5-фтор-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиридин-4-ил]пиридин-2-амин		370	B
88	0,41	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]пиридин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.96 (s, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 4.90 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 4.49 (dt, J = 19.6, 6.2 Гц, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.40 – 1.33 (m, 2H).	420	C
89	0,01	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-(трифторметокси)пиридин-4-ил]пиридин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.23 (br.s, 1H), 5.00 (br.s, 1H), 4.82 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.77 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.2 Гц, 1H),	434,9	A

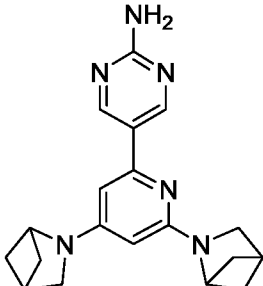
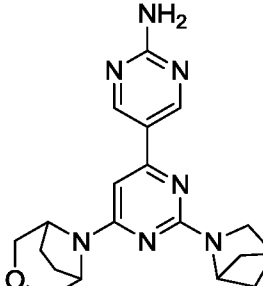
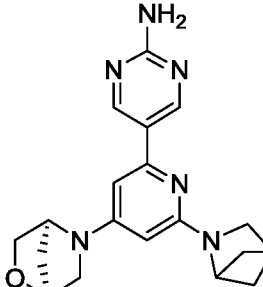
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	3.47 – 3.45 (m, 4H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 4H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).		
90	0,13	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.43 – 6.09 (m, 1H), 4.90 – 4.65 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 5H), 2.88 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 2.79 – 2.76 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.28 (m, 2H).	351,18	В
91	0,1	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.89 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 1.97 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 4.3, 1.8 Гц, 2H)	364	С
92	0,002	 5-[6-[(1R,4S)-3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.38 (br s, 2H), 6.36 – 6.00 (m, 1H), 4.82 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.77 – 4.45 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 6.9, 3.1 Гц, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.73 – 1.44 (m, 5H), 1.41 – 1.26 (m, 3H).	415	Е

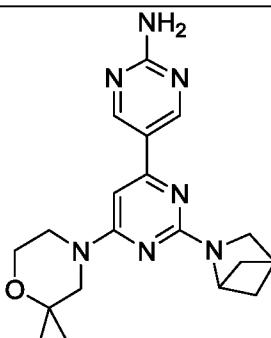
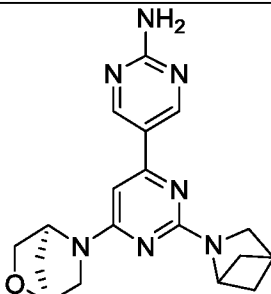
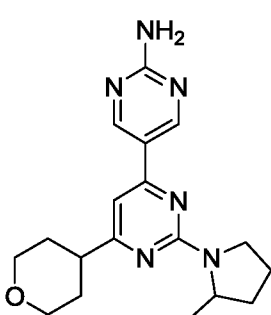
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
93	0,01	 5-[6-[(1R,4S)-3-азабикло[2.2.1]гептан-3-ил]-2-(3-азабикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.88 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.35 – 6.10 (m, 1H), 4.82 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.77 – 4.42 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.37 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.21 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.36 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 1.31 (dd, J = 4.3, 1.6 Гц, 2H).	350	Е
94	0,028	 5-[2-(3-азабикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-азабикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.82 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.74 (br.s, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 4H), 2.88 – 2.87 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.73 – 0.72 (m, 1H), 0.13 – 0.12 (m, 1H).	335,8	А
95	0,68	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.76 (s, 2H), 6.45 (br.s, 1H), 5.02 – 4.98 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.78 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.68 (m, 1H), 3.43 – 3.42 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.18 – 0.97 (m, 2H), 0.86 – 0.83 (m, 2H).	311,19	А

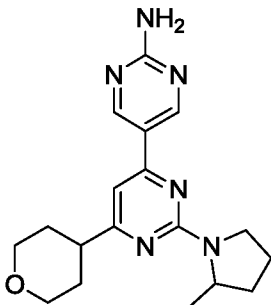
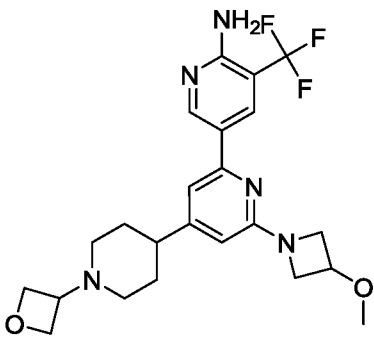
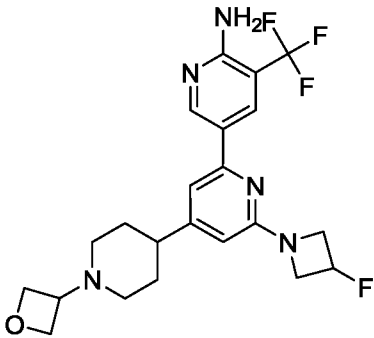
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
96	0,14	 8-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.70 – 4.44 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.70 – 2.69 (m, 2H), 2.25 – 2.24 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 4H), 1.64 – 1.61 (m, 2H), 1.31 – 1.30 (m, 2H), 0.95 (s, 3H).	394,2	A
97	0,32	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.88 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.94 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.21 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 1.98 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 1.47 (dd, J = 2.0, 4.4 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Гц, 6H).	368,0	A
98	0,101	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.85 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.88 – 4.86 (m, 1H), 4.44 – 4.43 (m, 2H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.10 (dd, J = 2.0, 12.8 Гц, 2H), 2.92 – 2.90 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 3H), 1.40 (dd, J = 2.0, 4.4 Гц, 2H).	365,9	A

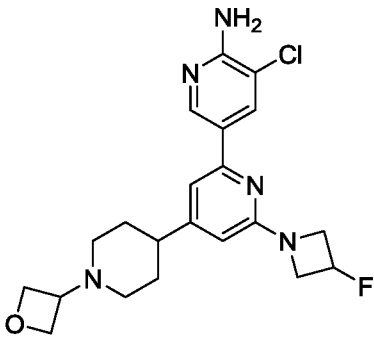
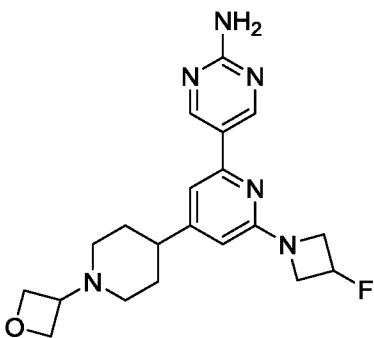
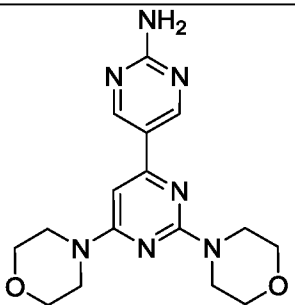
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
99	0,043	 5-[2,6-бис(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 4.84 – 4.82 (m, 2 H), 3.40 (s, 4 H), 2.96 – 2.86 (m, 2 H), 1.95 (d, J = 19.6 Гц, 4 H), 1.32 – 1.31 (m, 4 H).	336,1	А
100	0,001	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.25 (br.s, 1H), 5.00 – 4.97 (m, 1H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 2.90 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.32 (s, 2H).	416,9	А
101	0,026	 2-амино-5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.26 (br.s, 2H), 6.50 (br.s, 1H), 5.04 – 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.78 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 4H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.35 – 1.33 (m, 2H).	375,9	А
102	0,024		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.30 – 6.20 (m, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 1H),	385,0	А

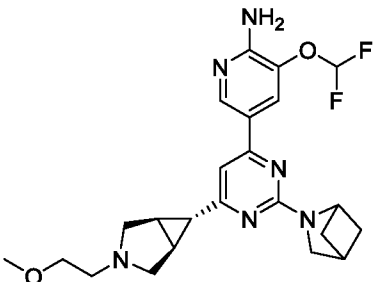
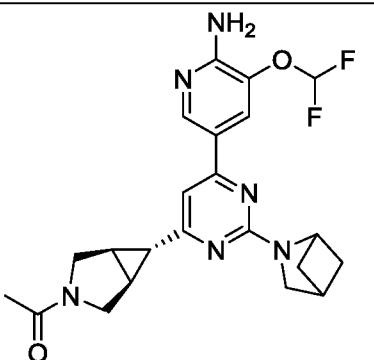
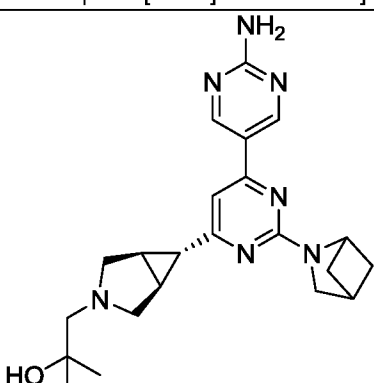
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-хлор-пиридин-2-амин	3.77 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 4H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 1.94 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.86 (m, 2H), 1.33 – 1.31 (m, 2H).		
103	0,018	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.76 – 8.75 (m, 1H), 8.32 – 8.28 (m, 1H), 6.60 – 6.10 (m, 1H), 5.20 – 5.00 (m, 1H), 4.90 – 4.88 (m, 1H), 4.69 – 4.70 (m, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 4H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.35 (s, 2H).	419,0	A
104	0,069	 8-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.82 – 4.80 (m, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 4H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.26 – 2.25 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 7H), 1.65 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.30 (m, 2H).	380,1	A
105	1,36	 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-аминопиримидин-5-ил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.86 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.61 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 5.81 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 3.44 (d, J = 10.9 Гц, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.95	365	D

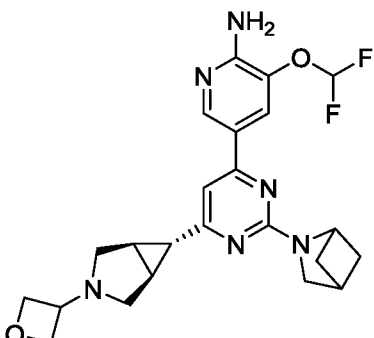
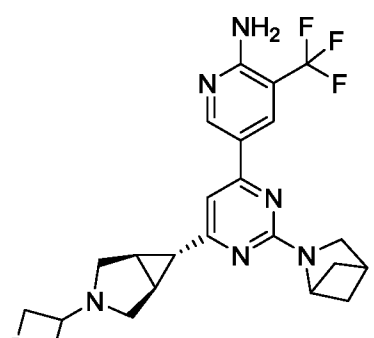
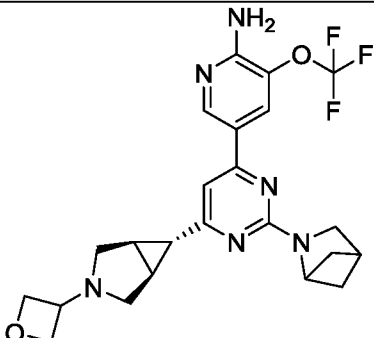
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		пиридил]пиримидин-2-амин	– 2.87 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 6H), 1.30 (dd, J = 4.3, 1.8 Гц, 2H).		
106	0,98	 5-[4,6-бис(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-2-пиридил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.84 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.49 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 5.67 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 4.77 (dd, J = 5.4, 1.6 Гц, 1H), 4.63 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 16.5, 1.6 Гц, 4H), 1.35 – 1.25 (m, 4H).	335	D
107	0,13	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.92 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.82 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 2H), 3.62 (d, J = 10.8 Гц, 4H), 3.53 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 6H), 1.32 (dd, J = 2.0, 4.4 Гц, 2H).	366,1	A
108	0,32	 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пиридил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.85 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.78 – 4.76 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.75 (dd, J = 7.3, 1.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.47 (dd, J = 9.7, 1.3 Гц, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.12 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 2.90 (dt, J = 6.2, 2.8 Гц, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.33 – 1.27 (m, 2H).	351	D

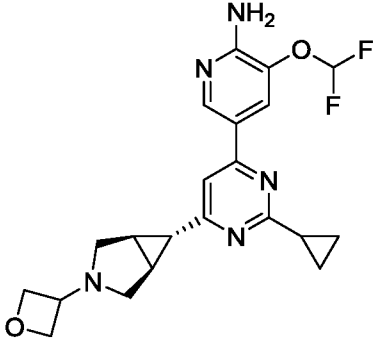
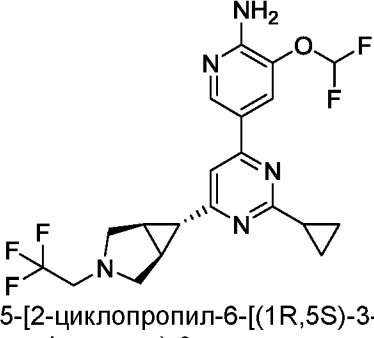
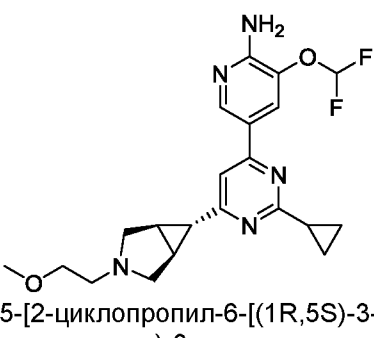
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
109	0,48	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2,2-диметилморфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	ЯМР нет	368	С
110	0,02	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.30 – 6.10 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.34 – 1.29 (m, 2H).	352,1	А
111	0,15	 5-[2-(2-метилпирролидин-1-ил)-6-тетрагидропиран-4-ил-пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.43 (td, J = 11.2, 3.4 Гц, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Гц, 3H).	341	С

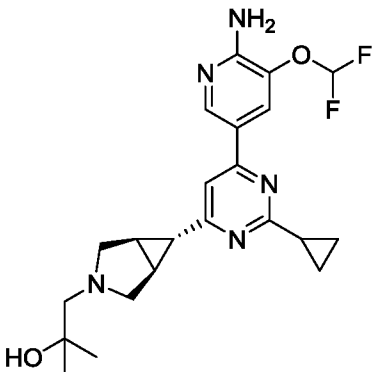
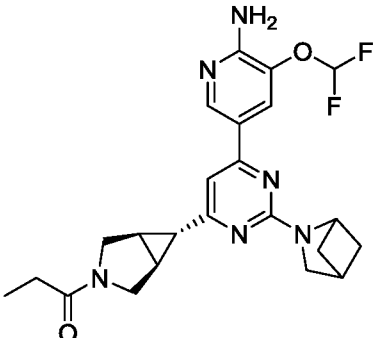
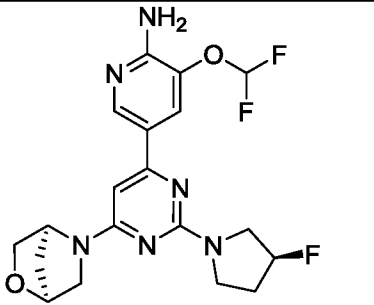
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
112	0,06	 5-[2-(2-метилпирролидин-1-ил)-6-тетрагидропиран-4-ил-пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.95 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 6.1, 4.2 Гц, 1H), 3.94 (dd, J = 9.7, 2.3 Гц, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.43 (td, J = 11.3, 3.1 Гц, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 5H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Гц, 3H).	341	С
113	0,74	 5-[6-(3-метоксiazетидин-1-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-2-пиридил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 4H), 4.38 – 4.23 (m, 3H), 3.93 – 3.90 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 4H).	464,0	F
114	0,69	 5-[6-(3-фторазетидин-1-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-2-пиридил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.74 – 4.69 (m, 5H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.00 – 2.98 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 6H).	452,0	F

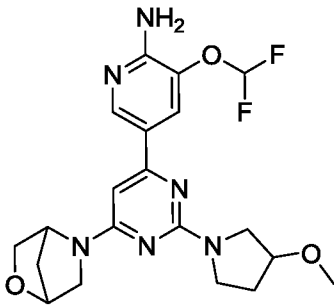
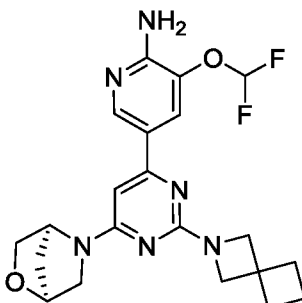
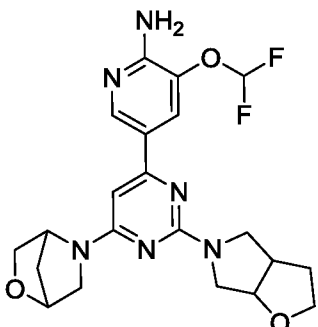
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
115	0,49	 3-хлор-5-[6-(3-фторазетидин-1-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-2-пиридил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.66 – 5.34 (m, 1H), 4.72 – 4.71 (m, 2H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.14 – 4.11 (m, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 2.94 – 2.92 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.78 (m, 4H).	418,1 5	F
116	1,61	 5-[6-(3-фторазетидин-1-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-2-пиридил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.86 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.53 – 5.36 (m, 1H), 4.74 – 4.71 (m, 2H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 2.93 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 4H).	385,1 6	F
117	0,71	 5-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 16H).	344	G

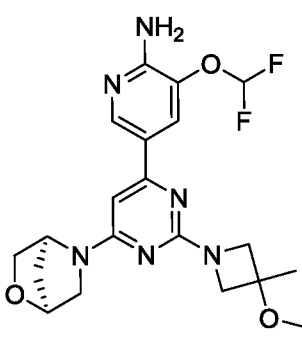
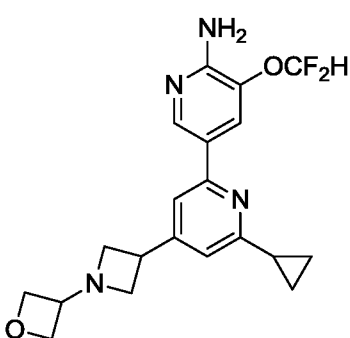
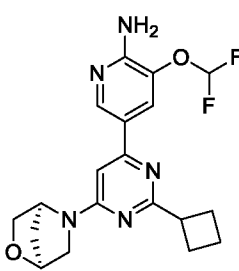
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
118	0,001	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.97 – 4.93 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.94 – 2.92 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	459,1 5	C
119	0,002	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.97 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 5H), 1.72 (s, 1H), 1.60 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 1.47 (s, 2H).	443,1 5	C
120	0,01	 1-[(1R,5S)-6-[6-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-2-метил-пропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.95 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.97 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 2.98 – 2.93 (m, 2H), 2.75 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.46 – 1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).	408,1 5	C

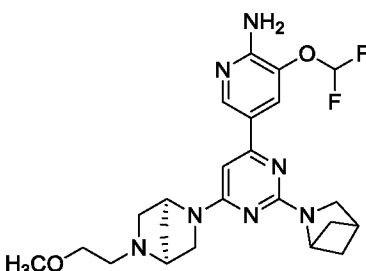
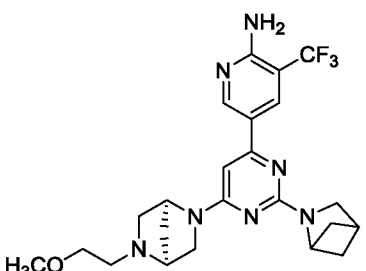
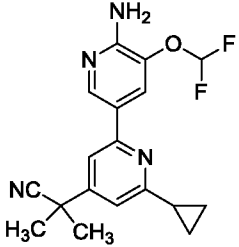
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
121	0,003	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.97 – 4.93 (m, 3H), 4.71 – 4.67 (m, 2H), 4.69 – 4.61 (m, 2H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.50 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.34 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H).	457,1 2	С
122	0,02	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.93 – 2.92 (m, 1H), 2.49 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 2H), 1.45 – 1.43 (m, 2H).	458,9	С
123	0,02	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 4.57 – 4.54 (m, 2H), 4.46 – 4.43 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.06 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.40 (d, J = 8.4	474,9	С

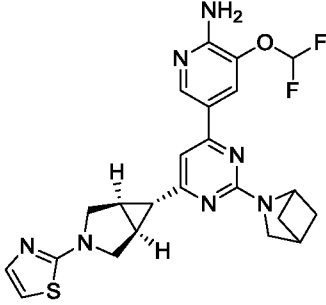
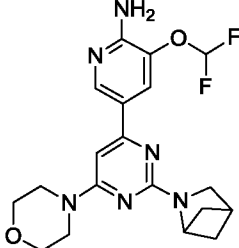
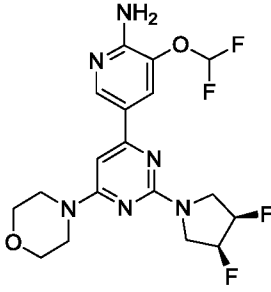
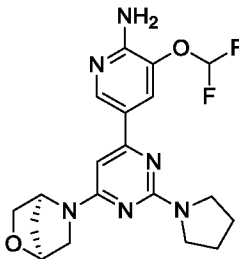
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		(трифторметокси)пиридин-2-амин	Гц, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.33 – 1.32 (m, 2H).		
124	0,02	 5-[2-циклопропил-6-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.69 – 4.59 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.12 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.49 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.42 – 2.40 (m, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.97 (m, 2H).	416,1	C
125	0,11	 5-[2-циклопропил-6-[(1R,5S)-3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 3.05 – 3.00 (m, 2H), 2.71 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.27 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H).	442,1	C
126	0,003	 5-[2-циклопропил-6-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 2.70 – 2.67 (m, 2H), 2.49 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.17 – 2.15	418,2	C

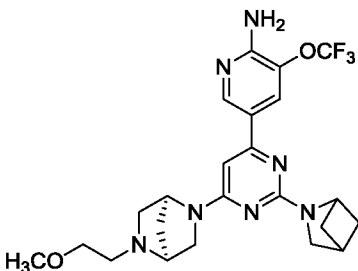
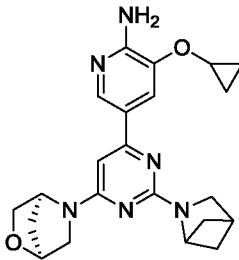
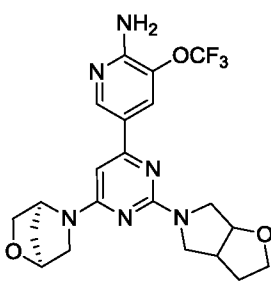
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			(m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.11 – 1.18 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H).		
127	0,001	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-2-метил-пропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.30 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.75 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.14 – 1.11 (m, 2H), 1.10 – 1.00 (m, 2H).	432,2	C
128	0,008	 1-[(1R,5S)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 3H), 3.98 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.57 – 3.55 (m, 3H), 2.95 – 2.94 (m, 1H), 2.32 – 2.26 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.70 – 1.68 (m, 1H), 1.46 – 1.45 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	457,15	C
129	0,001	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.51 – 5.30 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.44 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 2.28 – 2.01 (m, 2H), 1.92 –	423	E

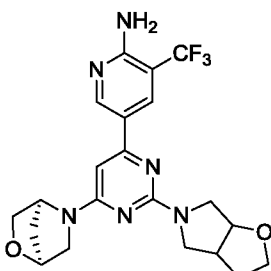
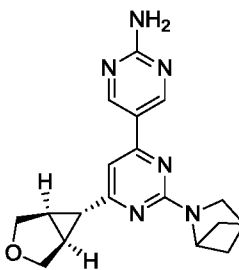
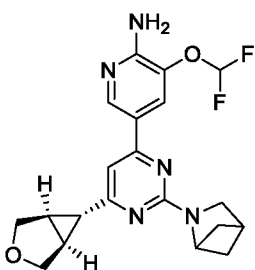
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			1.82 (m, 2H).		
130	0,022	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-метоксипирролидин-1-ил)-6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.78 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 4H), 3.46 (d, J = 10.1 Гц, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).	435	Е
131	0,01	 5-[2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.77 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.15 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 1.91 – 1.71 (m, 4H).	431	Е
132	0,014	 5-[2-(2,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-5-ил)-6-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.50 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 3.85 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 3H).	447	Е

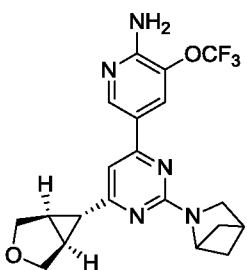
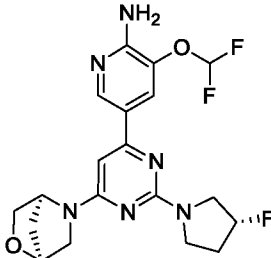
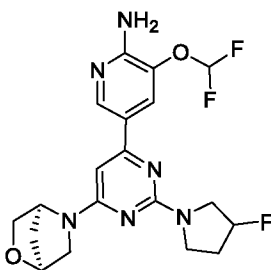
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
133	0,08	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 – 6.94 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 3H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.44 (s, 3H).	435	Е
134	0,02	 6-циклопропил-5'-(дифторметокси)-4-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 4H)		Ј
135	0,00581	 5-[2-циклобутил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.70 (brs, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.92 – 3.90 (m, 1H), 3.83 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 2H), 2.32 – 2.29 (m, 2H), 2.04 – 2.00 (m, 4H).	390,1	В

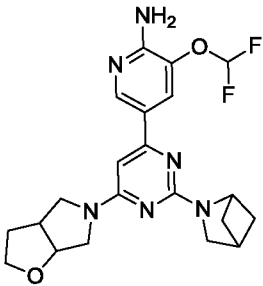
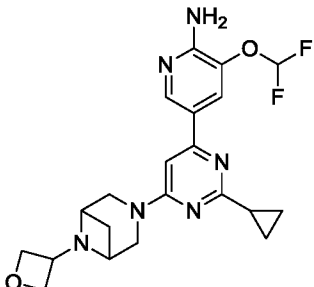
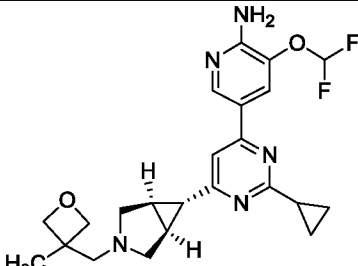
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
136	0,00051	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.16 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.38 – 6.10 (m, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 3H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.61 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 2H).	474,2	В
137	0,012	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.48 – 6.20 (m, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 4H), 2.92 – 2.89 (m, 2H), 2.65 – 2.64 (m, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 2H).	476,2	В
138	0,0986	 2-[2-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-циклопропил-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрил; муравьиная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.60 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 5.52 (br s, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).	345,1	Х

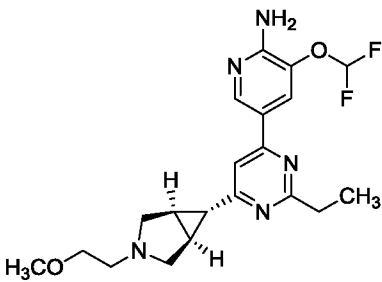
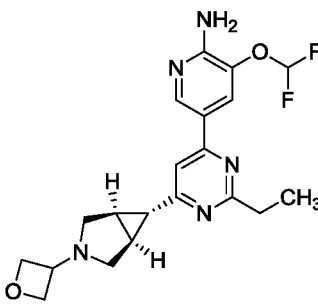
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
139	0,0163	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,5R)-3-тиазол-2-ил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.98 – 4.93 (m, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 5H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.96 – 2.95 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.60 (s, 1H).	484,1	С
140	0,00498	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-морфолино-пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 – 6.94 (m, 1H), 6.71 – 6.42 (m, 3H), 4.98 – 4.71 (m, 1H), 3.83 – 3.55 (m, 7H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.42 – 1.22 (m, 2H).	405	Е
141	0,00299	 3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-морфолино-пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 – 6.93 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.52 – 5.39 (m, 1H), 5.40 – 5.23 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 9H).	429	Е
142	0,00322	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.39 – 6.95 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.07 – 4.87 (m, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 5H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 1.99 –	405,2	Е

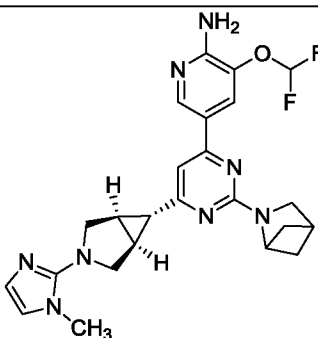
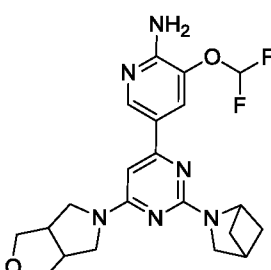
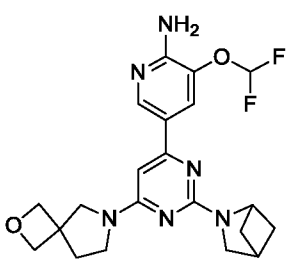
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			1.74 (m, 6H).		
143	0,0139	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.94 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.80 – 2.77 (m, 2H), 2.60 – 2.58 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.48 – 1.46 (m, 2H).	492,0	В
144	0,0167	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(циклопропокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 2.94 – 2.93 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 4H), 1.43 – 1.42 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 4H).	407,2	А
145	0,180	 5-[2-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-5-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m,	465	Е

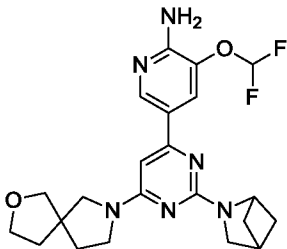
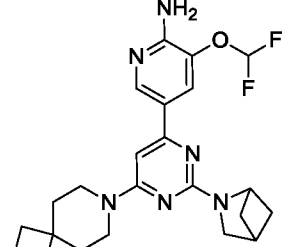
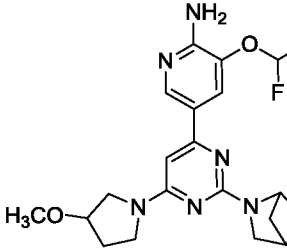
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			3H).		
146	0,137	 5-[2-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-5-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.50 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (d, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.16 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.74 (m, 3H).	449	Е
147	0,106	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.97 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.02 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.84 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.87 – 1.86 (m, 1H), 1.47 – 1.46 (m, 2H).	337,1	С
148	0,0148	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.58 (t, J = 48.4 Гц, 1H), 4.97 (s, 3H), 4.02 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.85 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.88 – 1.86 (m, 1H), 1.47 – 1.46 (m, 2H).	402,3	С

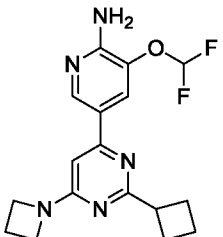
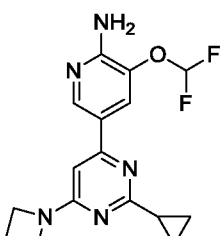
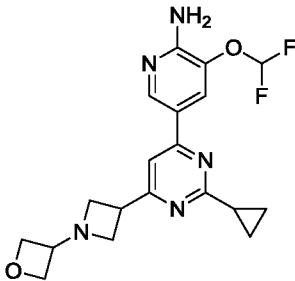
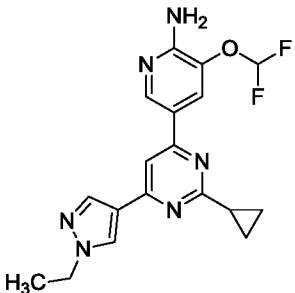
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
149	0,0665	 5-[2-(3-азабикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,5S)-3-оксабикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.98 – 4.96 (m, 3H), 4.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.84 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.87 (m, 1H), 1.48 – 1.45 (m, 2H).	420,1	С
150	0,00296	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 6.94 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.51 – 5.29 (m, 1H), 5.10 – 4.87 (m, 1H), 4.74 – 4.59 (m, 1H), 3.98 – 3.75 (m, 3H), 3.75 – 3.55 (m, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 2H).	423	Е
151	0,0041	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 – 6.95 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.52 – 5.28 (m, 1H), 5.10 – 4.88 (m, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.28 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H).	423	Е

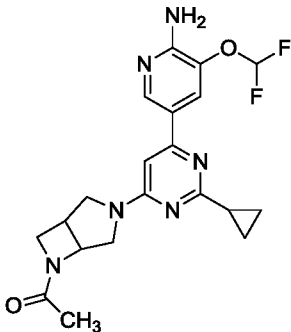
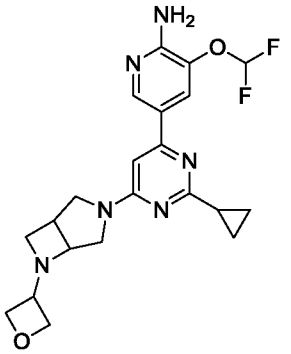
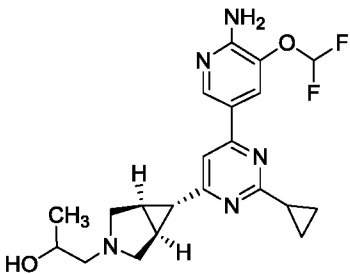
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
152	0,00407	 (±)-5-[6-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 – 6.97 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.52 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 1H), 2.98 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 2H).	431	Е
153	0,025	 5-[2-циклопропил-6-[6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.05 (br s, 2H), 4.71 (dd, J = 5.8, 5.0 Гц, 2H), 4.47 (dd, J = 5.8, 5.0 Гц, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 3H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 14.9, 6.2 Гц, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.59 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.00 – 0.80 (m, 4H).	431	В
154	0,00685	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,5R)-3-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.68 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 2.94 (d, J = 8.8	444	С

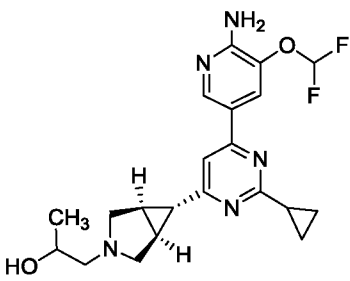
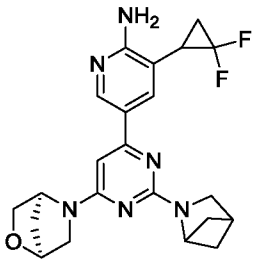
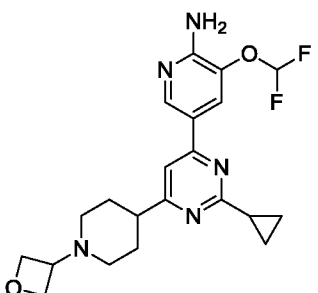
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	Гц, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.31 (t, J = 2.9 Гц, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 4H).		
155	0,0241	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-[3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.19 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 2.78 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.62 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 2.45 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	406	С
156	0,070	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-[3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.09 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 2.79 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	404	С

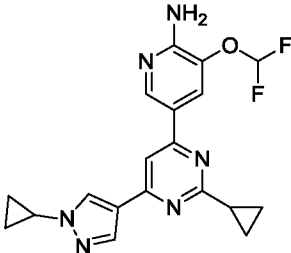
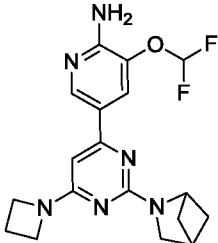
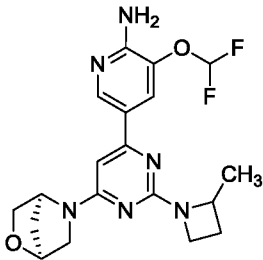
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
157	0,00031	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,5R)-3-(1-метилимидазол-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 – 6.40 (m, 2H), 4.98 (s, 3H), 3.66 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.59 – 3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H).	481,2	С
158	0,070	 (±)-5-[6-(цис-1,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)-2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 – 6.97 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 8.9, 3.3 Гц, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 2H).	431	Е
159	0,0023	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2-окса-7-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 – 8.49 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.53 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.84 – 3.66 (m, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H).	431	Е

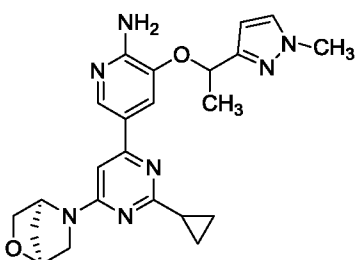
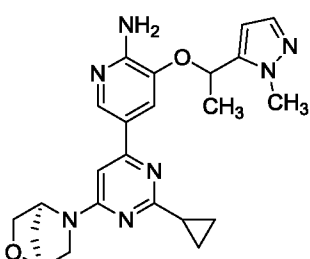
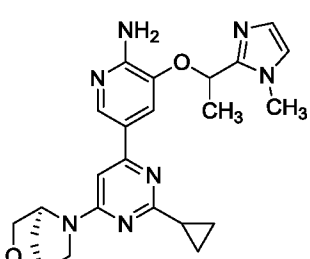
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
160	0,00458	 (±)-5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 – 6.98 (m, 1H), 6.68 – 6.34 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 1H), 3.82 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.54 – 3.42 (m, 6H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 4H), 1.42 – 1.27 (m, 2H).	445	Е
161	0,00585	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 – 6.94 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.95 – 4.76 (m, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.74 – 3.55 (m, 4H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.44 – 1.25 (m, 2H).	445	Е
162	0,00736	 (±)-5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.85 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.69 – 3.50 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H).	419	Е

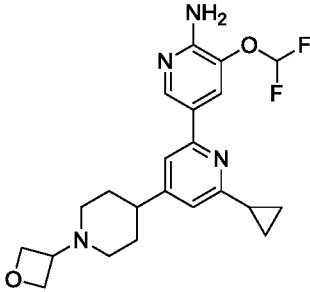
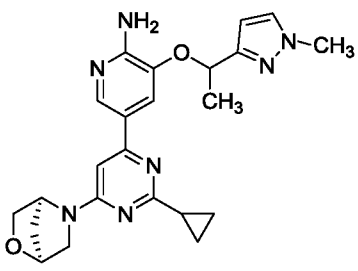
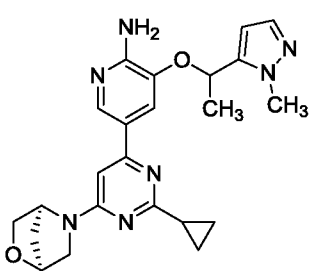
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
163	0,00499	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклобутил- пиримидин-4-ил]-3- (дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.78 – 6.41 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.33 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.61 (m, 1H).	348,1	В
164	0,0159	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил- пиримидин-4-ил]-3- (дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.14 – 1.12 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	334,1	Н
165	0,212	 5-[2-циклопропил-6-[1-(оксетан-3- ил)азетидин-3-ил]пиримидин-4-ил]- 3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.78 – 4.74 (m, 2H), 4.69 – 4.65 (m, 2H), 3.95 – 3.76 (m, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 1.22 – 1.18 (m, 2H), 1.10 – 1.07 (m, 2H).	390,0	А
166	0,0462	 5-[2-циклопропил-6-(1-этилпиразол- 4-ил)пиримидин-4-ил]-3- (дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.62 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.57 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.23 (m, 2H).	373,1	К

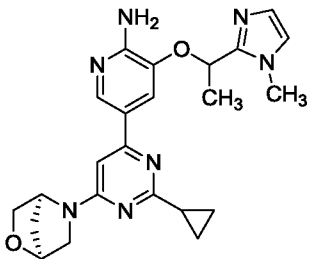
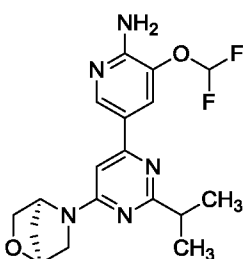
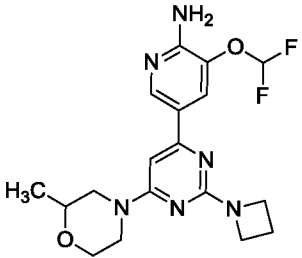
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			1.08 (m, 2H).		
167	0,00176	 (±)-1-(3-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил)-цис-3,6-диазабикакло[3.2.0]гептан-6-ил)этанон	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50 (br s, 2H), 5.07 – 3.68 (m, 5H), 3.50 – 3.05 (m, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (br s, 3H), 1.06 – 0.83 (m, 4H).	417,2	В
168	0,014	 (±)-5-[2-циклопропил-6-[6-(оксетан-3-ил)-цис-3,6-диазабикакло[3.2.0]гептан-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 4.72 (ddd, J = 6.8, 6.8, 2.1 Гц, 2H), 4.60 (ddd, J = 6.8, 6.8, 2.1 Гц, 2H), 4.18 (dd, J = 6.9, 4.3 Гц, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 3H), 3.61 (dd, J = 11.4, 8.6 Гц, 1H), 3.50 (dd, J = 7.2, 7.2 Гц, 1H), 3.32 – 3.06 (m, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 2H).	431,2	В
169	0,00552	 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабикакло[3.1.0]гексан-3-ил]пропан-2-ол Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.66 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.26 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.12 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.03 –	3,41, 418	С

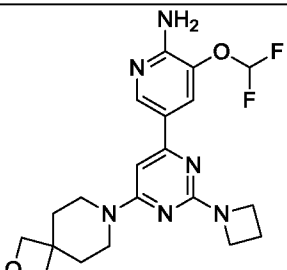
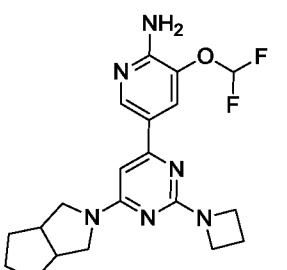
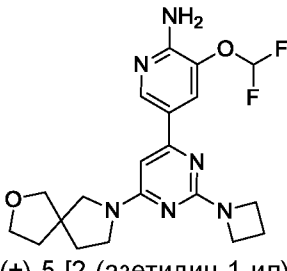
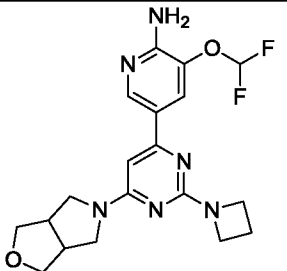
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			1.97 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.2 Гц, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 4H).		
170	0,00418	 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пропан-2-ол Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.66 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.12 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.1 Гц, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 4H).	3,44, 418	C
171	0,122	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.45 – 4.98 (m 1H), 4.96 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.53 – 3.51 (m, 2H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 5H), 1.49 – 1.44 (m, 2H), 1.26 – 1.25 (m, 1H).	427,2	B
172	0,0863	 5-[2-циклопропил-6-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.59 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 – 4.71 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 6H), 1.17 (m, 2H), 1.05 (m,	418,2	L

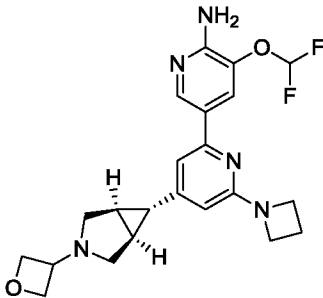
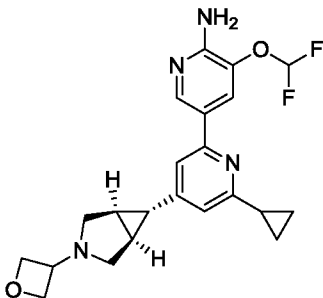
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			2H).		
173	0,0672	 5-[2-циклопропил-6-(1-циклопропилпиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.24 – 1.20 (m, 4H), 1.09 – 1.06 (m, 4H).	385,2	К
174	0,00864	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 – 6.96 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.82 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.00 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H).	375	Е
175		 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-метилазетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.13 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.64 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 3H), 1.50 – 1.40 (m, 3H).	405	Е

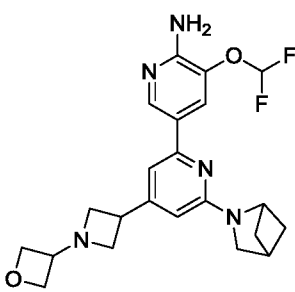
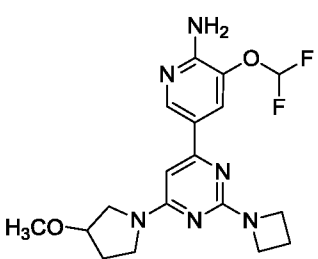
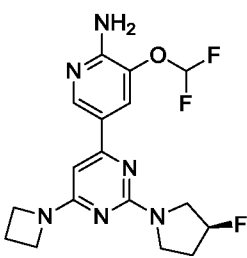
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
176	0,0707	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 6.25 – 6.24 (m, 2H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 5.37 – 5.34 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 5H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.75 – 1.73 (m, 3H), 0.97 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H).	434,1	О
177	0,427	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(2-метилпиразол-3-ил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.54 – 5.49 (m, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.04 – 1.03 (m, 2H), 0.90 – 0.87 (m, 2H).	434,2	О
178	0,21	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 2.05 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.80 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.18 (t, J = 6.8 Гц, 2H).	434,1	О

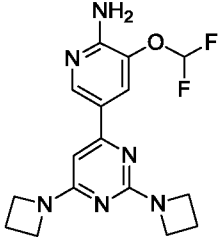
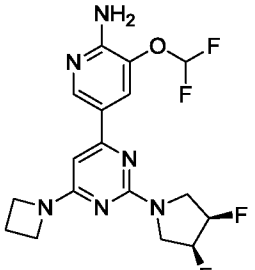
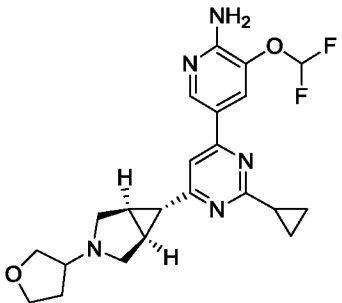
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			0.96 – 0.93 (m, 2H).		
179	0,0114	 5-[6-циклопропил-4-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.72 – 4.65 (m, 4H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 2.90 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.87 (m, 6H), 1.09 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.98 (m, 2H).	417,1	L
180	0,00273	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.58 – 5.52 (m, 1H), 5.06 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 5H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.75 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H).	434,1	O
181	0,0238	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(2-метилпиразол-3-ил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 5.11 (brs, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.12 – 1.07 (m, 2H), 0.95 – 0.93 (m,	434,2	O

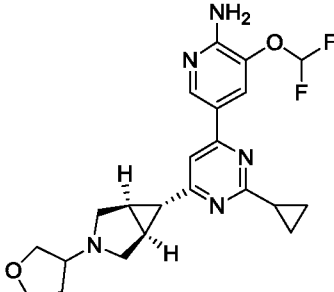
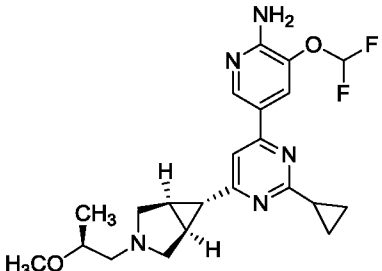
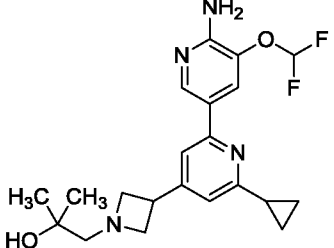
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			2H).		
182	0,379	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(1-метилимидазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.45 – 6.42 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 3H), 3.45 – 3.42 (m, 1H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 2H), 1.79 (d, J = 6.0 Гц, 3H), 1.18 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	434,1	О
183	0,0104	 3-(дифторметокси)-5-[2-изопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 – 6.96 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.22 – 4.90 (m, 1H), 4.80 – 4.58 (m, 1H), 3.80 (d, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.9, 1.4 Гц, 6H).	378	Е
184	0,131	 (±)-5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(2-метилморфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 – 6.92 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.34 – 4.21 (m, 2H), 3.99 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 1.15 (d, J =	393	Е

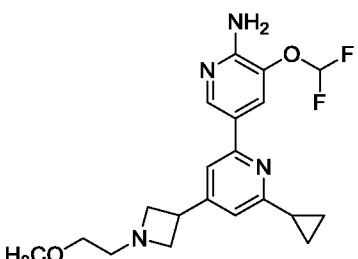
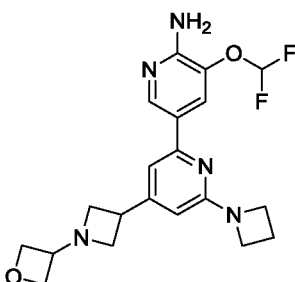
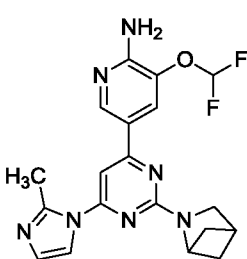
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			6.2 Гц, 3H).		
185	0,0169	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(2-окса-7-азаспиرو[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 – 6.94 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.98 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 4H).	419	Е
186	0,0383	 (±)-5-[6-(цис-2,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-5-ил)-2-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 – 6.96 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.51 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 3.98 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 3H), 3.48 (dd, J = 12.5, 4.9 Гц, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H).	405	Е
187	G02844603,1-1 Terry Kellar li 0,019	 (±)-5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 – 6.94 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.81 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 3.64 – 3.37 (m, 6H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.80 (m, 4H).	419	Е
188	0,0145		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.38 – 6.96 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.98 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.88 – 3.77 (m,	405	Е

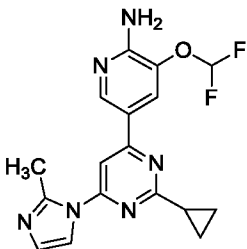
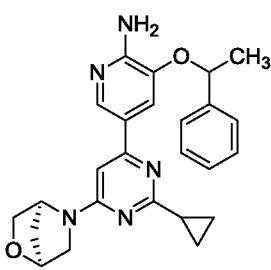
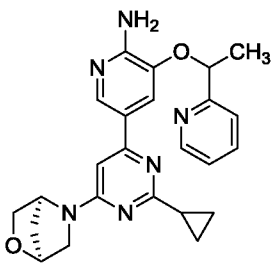
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		5-[6-(цис-1,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)-2-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 2H).		
189	0,0204	 5-[6-(азетидин-1-ил)-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.51 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 6.6, 6.6 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 6.6, 6.6 Гц, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 4H), 3.70 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 2H).	430	AB
190	0,00193	 5-[6-циклопропил-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.36 (br s, 2H), 4.56 (dd, J = 6.6, 6.6 Гц, 2H), 4.45 (dd, J = 6.6, 6.6 Гц, 2H), 3.72 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.10 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 2.42 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.01 – 0.84 (m, 4H).	415,2	AB

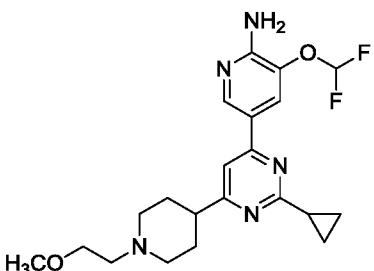
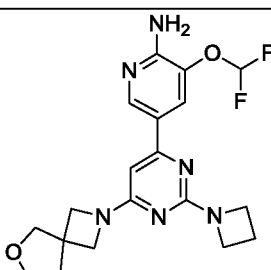
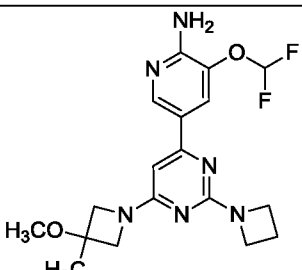
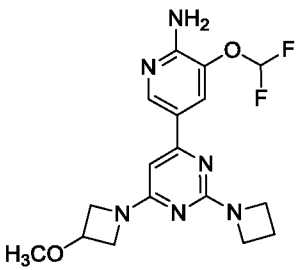
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
191	0,00423	 5-[6-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 74.2 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (br s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 6.5, 6.5 Гц, 2H), 4.39 (dd, J = 6.5, 6.5 Гц, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.32 (dd, J = 4.3, 1.6 Гц, 2H).	430	F
192	0,0324	 (±)-5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 – 6.94 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.65 – 3.45 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 1.90 (m, 2H).	393,2	E
193	0,0072	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 – 6.97 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.52 – 5.29 (m, 1H), 4.01 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.92 – 3.41 (m, 4H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H).	381,2	E

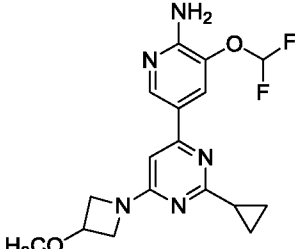
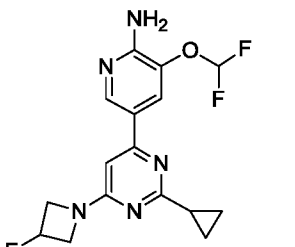
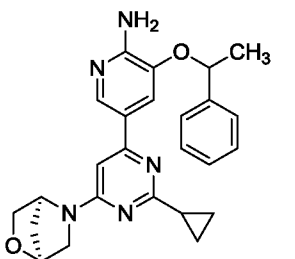
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
194	0,0119	 5-[2,6-бис(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 – 6.94 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 8H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H).	349,1	Е
195	0,00592	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 – 6.95 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.52 – 5.38 (m, 1H), 5.38 – 5.24 (m, 1H), 4.02 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.74 – 3.56 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H).	399,1	Е
196	0,00391	 5-[2-циклопропил-6-[(1R,5S)-3-[тетрагидрофуран-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.21 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 3H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.13 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 3.02 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.03 – 0.91 (m, 4H).	3,65, 430	С

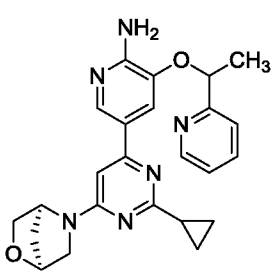
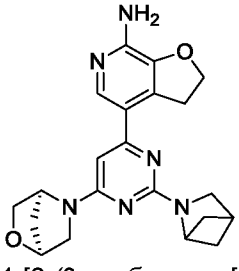
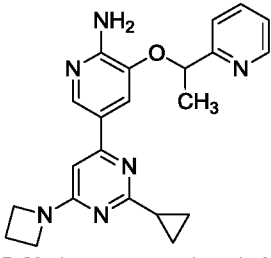
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
197	0,015	 5-[2-циклопропил-6-[(1R,5S)-3-тетрагидрофуран-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.81 – 3.60 (m, 3H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.13 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 3.02 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.03 – 0.91 (m, 4H).	3,64, 430	C
198	0,00365	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,5R)-3-[(2S)-2-метоксипропил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.68 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.51 – 2.36 (m, 4H), 2.32 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.1 Гц, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 4H).	3,75, 432	C
199	0,00937	 1-[3-[2-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-циклопропил-4-пиридил]азетидин-1-ил]-2-метилпропан-2-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (t, J = 74.2 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.39 (br s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 2.37 (s, 2H),	405	J

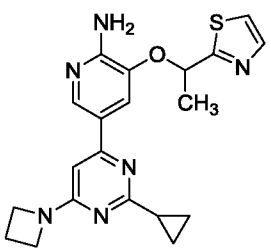
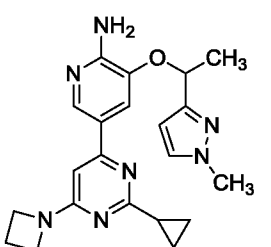
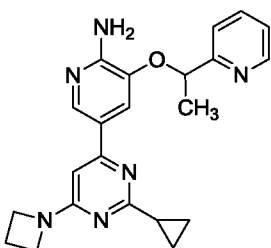
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.07 (s, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 4H).		
200	0,0114	 5-[6-циклопропил-4-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.53 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 74.2 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 6.39 (br s, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 – 3.14 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 2.60 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.02 – 0.90 (m, 4H).	391	J
201	0,1611	 5-[6-(азетидин-1-ил)-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.52 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J = 74.2, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 6.5, 6.5 Гц, 2H), 4.38 (dd, J = 6.5, 6.5 Гц, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 4H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 3H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H).	Массы нет	F
202	0,018	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(2-метилимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.77 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (t, J = 76 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.07 – 4.71 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.43 (dd, J = 4.3,	400	A

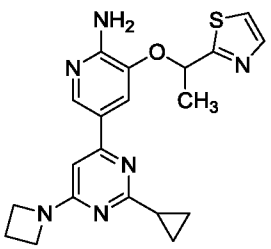
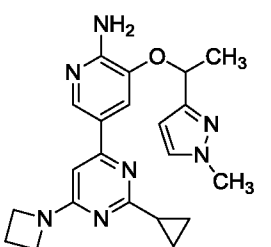
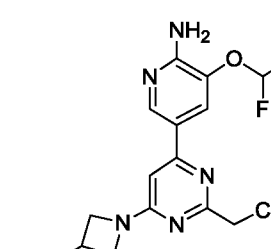
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			1.6 Гц, 2H).		
203	0,428	 5-[2-циклопропил-6-(2-метилимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.83 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (t, J = 73.5 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.87 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.15 – 1.07 (m, 4H).	359	A
204	0,000060	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-фенилэтокси]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 5.36 – 5.32 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 2H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 0.91 – 0.85 (m, 4H).	430,2	O
205	0,00193	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(2-пиридил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.02 – 0.98 (m, 2H), 0.88 – 0.83 (m, 2H).	431,2	O

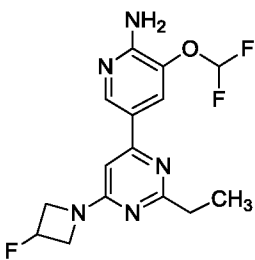
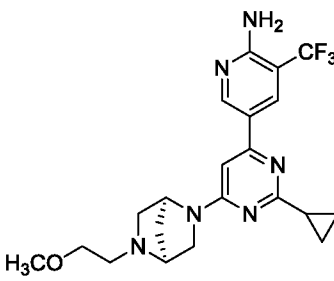
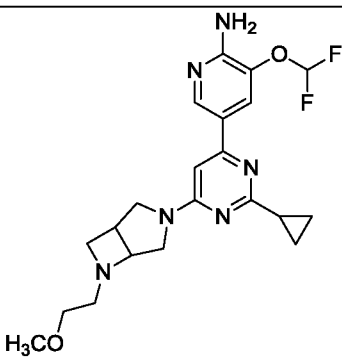
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
206	0,0411	 5-[2-циклопропил-6-[1-(2-метоксиэтил)-4-пиперидил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.57 – 3.54 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 2.65 – 2.62 (m, 3H), 2.23 – 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 4H), 1.18 – 1.15 (m, 2H), 1.04 – 1.01 (m, 2H).	420,2	L
207	0,00965	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 – 6.93 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 8H), 3.80 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.14 (t, J = 6.9 Гц, 2H).	405	E
208	0,0066	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.36 – 6.92 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.99 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.92 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).	393	E
209	0,0491	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.54 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.91 (dd, J = 1.9, 1.0 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.98 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.84 – 3.75 (m, 2H),	379	E

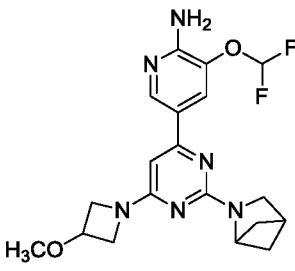
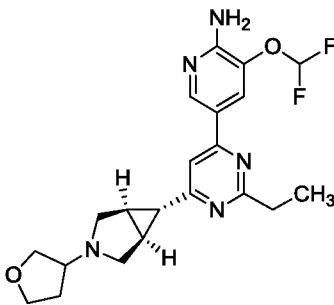
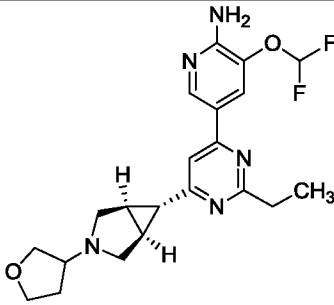
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			3.25 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 2H).		
210	0,00844	 5-[2-циклопропил-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.01 – 0.84 (m, 4H).	364	J
211	0,0066	 5-[2-циклопропил-6-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.64 – 5.41 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.02 – 0.85 (m, 4H).	352	J
212	0,00588	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-фенилэтокси]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.35 – 5.34 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.00 – 0.97 (m, 2H), 0.95 – 0.84 (m, 2H).	430,2	O

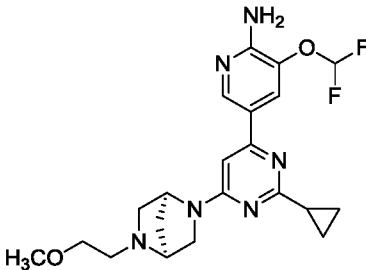
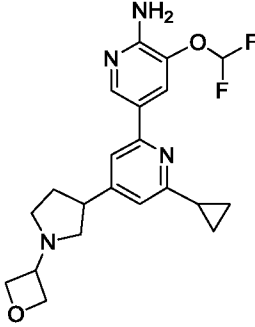
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
213	0,0325	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-[1-(2-пиридил)этокси]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.45 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.37 – 3.29 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 3H), 1.68 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.85 – 0.81 (m, 2H).	431,2	О
214	0,0657	 4-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-2,3-дигидрофурано[2,3-с]пиридин-7-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 5.06 (brs, 1 H), 4.86 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.63 (t, J = 8.8 Гц, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.91 – 3.86 (m, 2 H), 3.64 – 3.60 (m, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 2.91 – 2.89 (m, 1 H), 1.94 (s, 4 H), 1.45 (d, J = 4.4 Гц, 2 H).	393,2	А
215	0,00535	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(2-пиридил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.23 – 7.22 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.13 – 1.08 (m, 1H),	389,1	Н

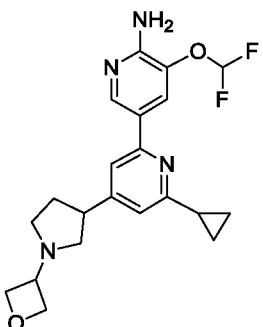
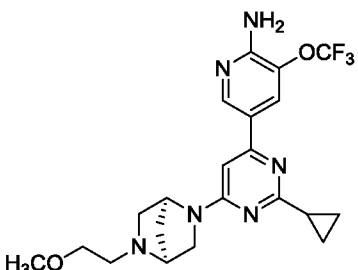
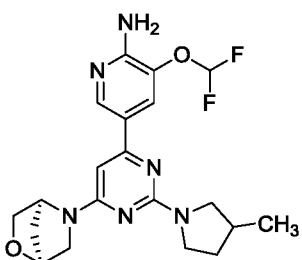
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			0.93 – 0.89 (m, 3H).		
216	0,00056	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-тиазол-2-илэтокси]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.81 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.8 Гц, 4H), 2.43 – 2.39 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.85 (d, J = 6.0 Гц, 3H), 1.13 (s, 1H), 1.09 (s, 1H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	395,0	N
217	0,010	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.10 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.14–1.09 (m, 2H), 0.93–0.90 (m, 2H).	392,2	N
218	0,044	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(2-пиридил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.03 – 2.02 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.10 – 1.09 (m, 1H), 0.98 – 0.88 (m, 3H).	389,1	N

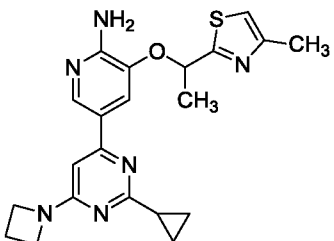
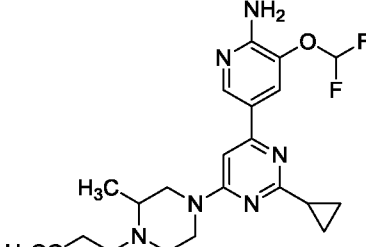
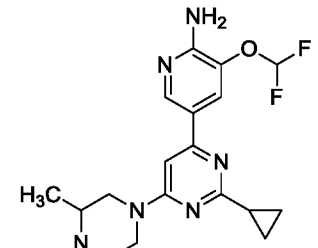
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
219	0,0283	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-тиазол-2-илэтокси]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.84 – 5.79 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.06 – 2.04 (m, 1H), 1.86 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.15 – 1.06 (m, 2H), 0.93 (d, J = 8.0 Гц, 2H).	395,0	N
220	0,109	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.23 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.53 (m, 1 H), 4.95 (br s, 2 H), 4.11 (t, J = 7.4 Гц, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 2.42 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 1.72 (d, J = 6.8 Гц, 3 H), 1.15 – 1.09 (m, 2 H), 0.95 – 0.92 (m, 2H).	392,1	N
221	0,017	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.62 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	352,2	J

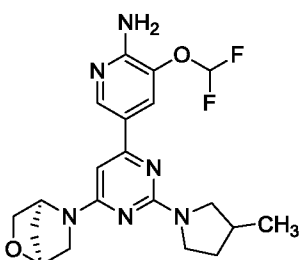
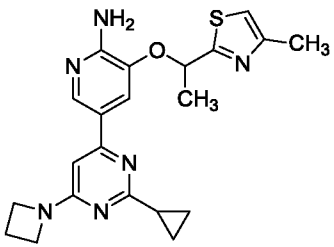
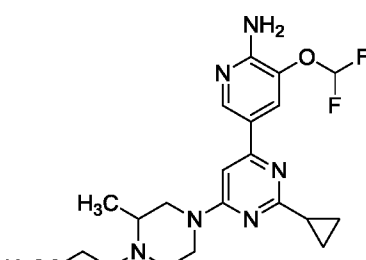
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
222	0,0152	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.64 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.65 – 5.41 (m, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 2H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 2.67 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	340	J
223	0,0181	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.34 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.46 – 3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 2H), 2.61 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 0.94 (d, J = 8.0 Гц, 2H).	435,2	О
224	0,0322	 (±)-5-[2-циклопропил-6-[6-(2-метоксиэтил)-цис-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.48 (br s, 2H), 4.06 – 3.41 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.20 – 3.00 (m, 3H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.06 – 0.85 (m, 4H).	433,2	J

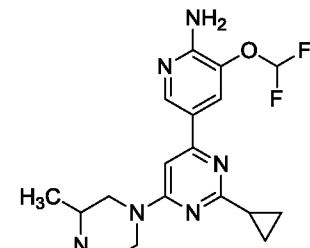
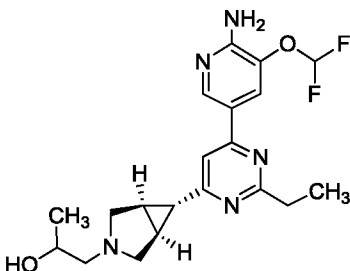
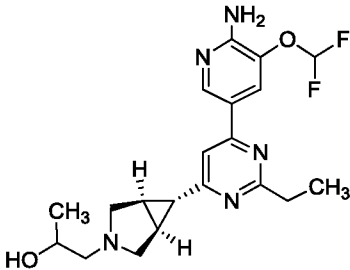
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
225	0,00414	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-метоксiazетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.55 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.83 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H).	405	A
226	0,0223	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-[(1R,5S)-3-[тетрагидрофуран-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.19 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.82 – 3.60 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 3.03 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.37 (t, J = 3.0 Гц, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	3,29, 418,2	C
227	0,018	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-[(1R,5S)-3-[тетрагидрофуран-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.19 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.82 – 3.60 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.14 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 3.03 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 3.00 –	3,30, 418,2	C

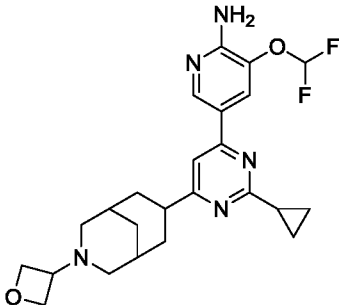
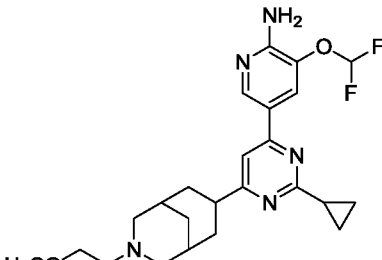
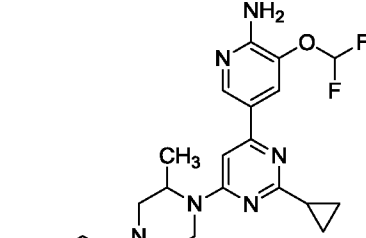
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		Энантиомер 2	2.92 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.37 (t, J = 3.0 Гц, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.6 Гц, 3H).		
228	0,00077	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-дизабацикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.99 – 4.70 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.55 – 3.52 (m, 2H), 3.42 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 2.93 – 2.91 (m, 2H), 2.79 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.12 – 1.09 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	433,4	О
229	0,0272	 5-[6-циклопропил-4-[1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	ЯМР нет	3,28, 403	J

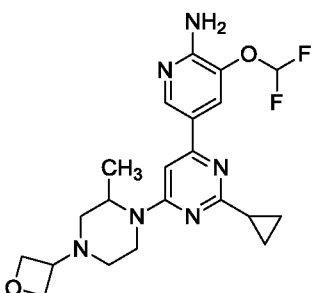
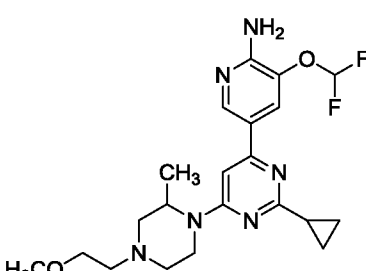
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
230	0,0110	 5-[6-циклопропил-4-[1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.52 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.63 – 4.46 (m, 4H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.02 – 0.88 (m, 4H).	3,15, 403	J
231	0,0244	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-5-(2-метоксиэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.37 – 3.35 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).	451,2	O
232	0,0020	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-метилпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.62 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.04 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 4H), 3.52 – 3.49 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Гц, 3H).	419,3	B

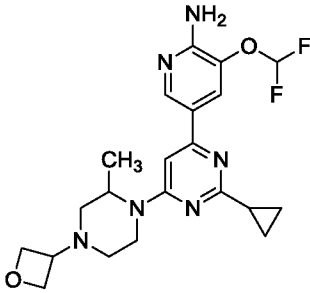
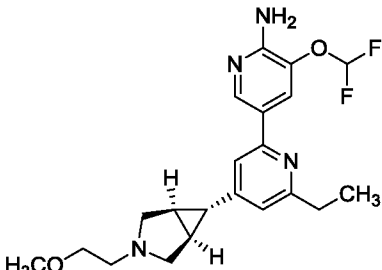
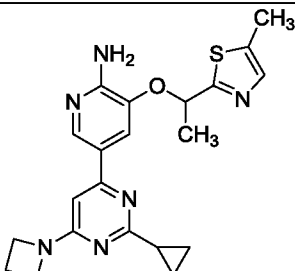
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
233	0,00141	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(4-метилтиазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 – 5.74 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	409,0	N
234	0,0306	 5-[2-циклопропил-6-[4-(2-метоксиэтил)-3-метил-пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.37 – 3.46 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 3H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 5H), 0.98 – 0.94 (m, 2H).	435,3	O
235	0,0393	 5-[2-циклопропил-6-[3-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.64 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 3.97 – 3.94 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.73 – 2.10 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.11 (s, 2H), 0.98 – 0.96 (m, 5H).	433,2	O

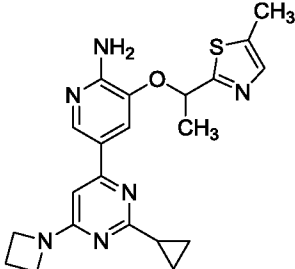
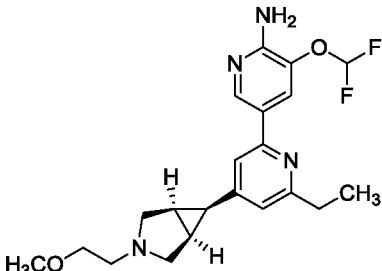
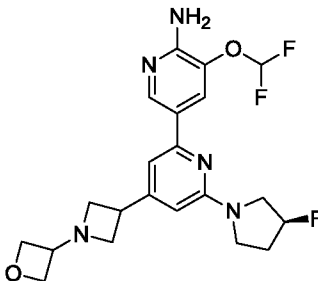
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
236	0,00487	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-метилпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.06 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 4H), 3.56 – 3.49 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Гц, 3H).	419,3	В
237	0,108	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропилпиримидин-4-ил]-3-[1-(4-метилтиазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	409,0	Н
238	0,0158	 5-[2-циклопропил-6-[4-(2-метоксиэтил)-3-метил-пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 4H), 3.06 – 3.01 (m, 3H), 2.58 – 2.47 (m, 3H), 2.12 – 2.10 (m, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 5H), 0.97 – 0.95 (m, 2H).	435,3	О

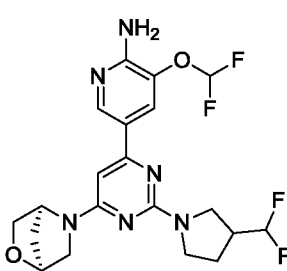
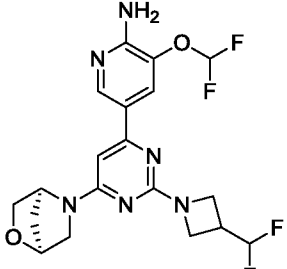
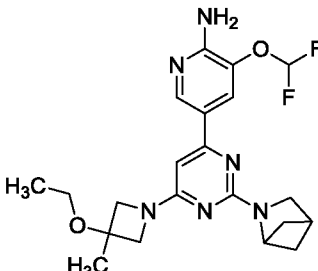
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
239	0,0588	 5-[2-циклопропил-6-[3-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 – 4.70 (m, 2H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.73 – 2.10 (m, 1H), 2.44 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 1.11 (s, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 5H).	433,2	О
240	0,0172	 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пропан-2-ол Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.9 Гц, 2H), 2.78 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.05 (d, J = 6.1 Гц, 3H).	3,24, 406,2	С
241	0,0111	 1-[(1S,5R)-6-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]пропан-2-ол Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.69 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.1 Гц, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.9 Гц, 2H), 2.78 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H).	3,20, 406,2	С

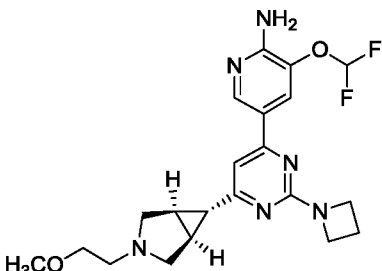
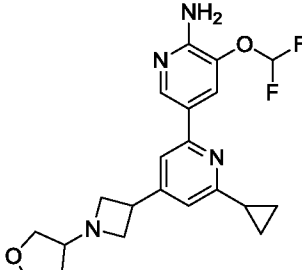
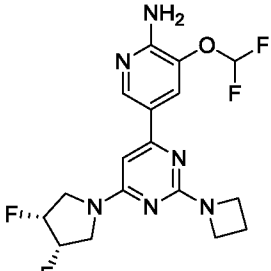
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			(m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.05 (d, J = 6.1 Гц, 3H).		
242	0,00453	 5-[2-циклопропил-6-[3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 – 4.50 (m, 4H), 3.44 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 1H), 2.51 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.16 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.19 – 1.18 (m, 3H), 1.05 – 1.02 (m, 2H).	458,2	О
243	0,00396	 5-[2-циклопропил-6-[3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.66 (d, J = 10.0 Гц, 2H), 2.46 – 2.44 (m, 2H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.11 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.18 – 1.15 (m, 3H), 1.03 – 1.00 (m, 2H).	460,2	О
244	0,0356	 5-[2-циклопропил-6-[4-(2-метоксиэтил)-2-метил-пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 3.55 (t, J = 4.8 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.20 – 3.19	435,3	О

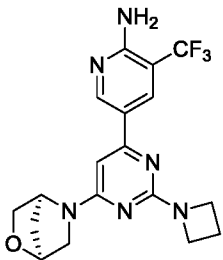
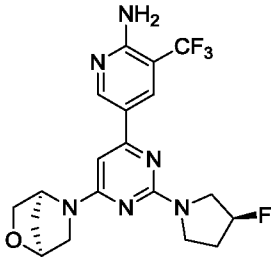
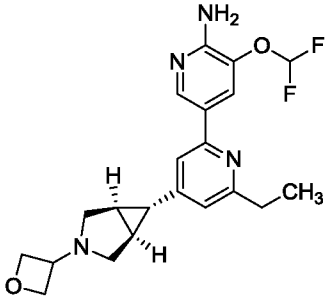
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	(m, 1H), 2.95 – 2.93 (m, 1H), 2.86 – 2.84 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.13 – 1.09 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).		
245	0,00117	 5-[2-циклопропил-6-[2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.69 – 4.67 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.49 – 3.48 (m, 1H), 3.20 – 3.19 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 2.15 (m, 2H), 2.11 – 2.10 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.13 – 1.11 (m, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 2H).	433,2	О
246	0,00422	 5-[2-циклопропил-6-[4-(2-метоксиэтил)-2-метил-пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 3.55 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Гц, 3H),	435,3	О

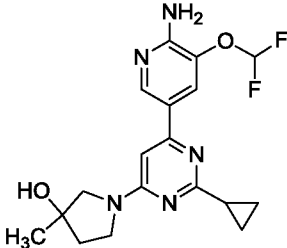
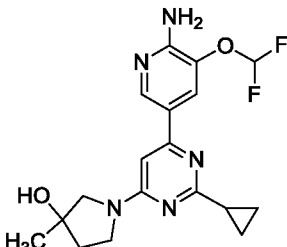
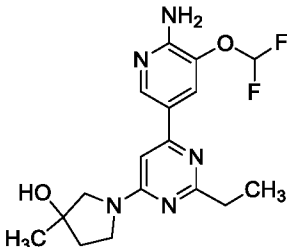
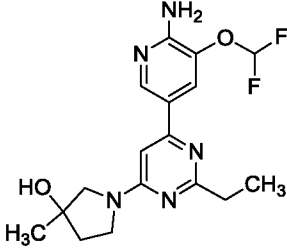
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			1.12 – 1.08 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H).		
247	0,016	 5-[2-циклопропил-6-[2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.71 – 4.66 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 3.49 – 3.46 (m, 1H), 3.20 – 3.19 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.11 – 1.09 (m, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 2H).	433,2	О
248	0,00452	 3-(дифторметокси)-5-[6-этил-4-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (t, J = 74.2 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.32 (br s, 2H), 3.40 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 2.69 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.61 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 2.44 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 1.90 – 1.86 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	405,2	AB
249	0,216	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.76 – 5.72 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 2.43 – 2.40 (m, 5H), 2.13 (s, 1H), 1.82	409,1	N

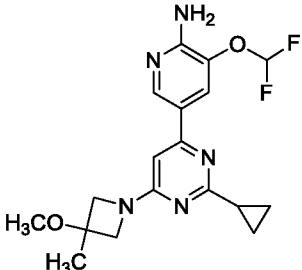
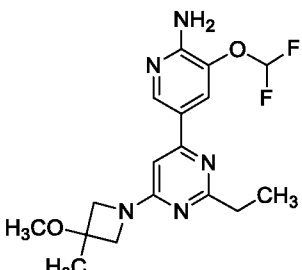
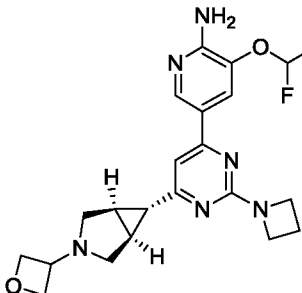
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		метилтиазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 1	(d, J = 6.0 Гц, 3H), 1.14 – 1.07 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).		
250	0,169	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 2.43 – 2.38 (m, 5H), 2.13 (s, 1H), 1.82 (d, J = 6.0 Гц, 3H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.92 (m, 2H).	409,1	N
251	>0,32127	 3-(дифторметокси)-5-[6-этил-4-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.51 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 2.95 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 5H), 2.72 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	405,2	AB
252	0,0793	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.47 – 5.34 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.76 – 4.73 (m, 2H), 4.61 – 4.58 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 6H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m,	436,1	P

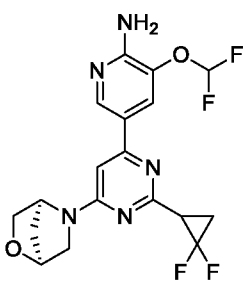
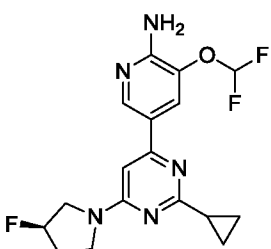
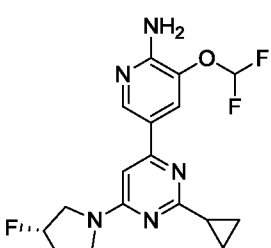
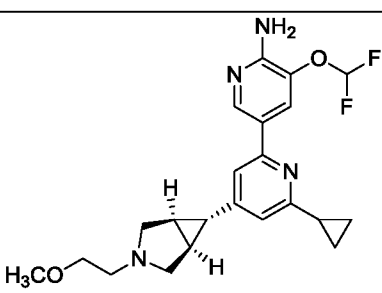
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			¹ H).		
253	0,00392	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-(диформетил)пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (t, J = 74 Гц, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.30 – 6.01 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.67 – 3.63 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 4H), 3.36 – 3.31 (m, 2H), 2.80 – 2.40 (m, 1H), 2.08 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 2H).	455,3	В
254	0,017	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-(диформетил)азетидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.16 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.50 – 6.20 (m, 4H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 3H), 3.93 – 3.91 (m, 2H), 3.78 – 3.44 (m, 3H), 3.15 – 3.13 (m, 1H), 1.86 (s, 2H).	441,3	В
255	0,00267	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(3-этокси-3-метил-азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 3H), 4.05 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 3.87 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 2.93 – 2.91 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Гц, 3H).	433,2	В

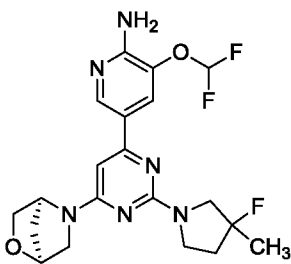
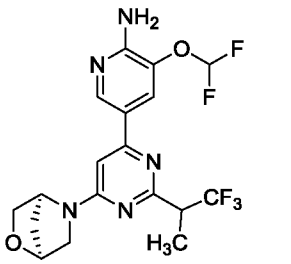
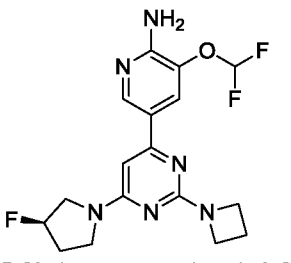
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
256	0,0294	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.17 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.01 (t, J = 7.4 Гц, 4H), 3.39 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.09 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 2.60 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 2H).	433,2	С
257	0,0682	 (±)-5-[6-циклопропил-4-(1-тетрагидрофуран-3-илазетидин-3-ил)-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 3H), 3.68 – 3.67 (m, 3H), 3.19 – 3.16 (m, 2H), 3.10 – 3.07 (m, 1H), 2.05 – 2.03 (m, 1H), 1.93 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.88 (m, 1H), 1.10 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.98 (m, 2H).	430,1	Р
258	0,0317	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.16 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.52 – 5.49 (m, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 4.03 – 3.64 (m, 7H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 2H).	399,2	В

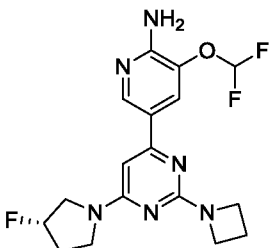
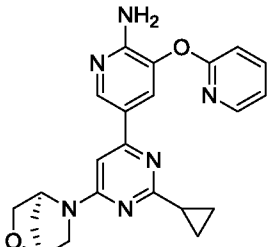
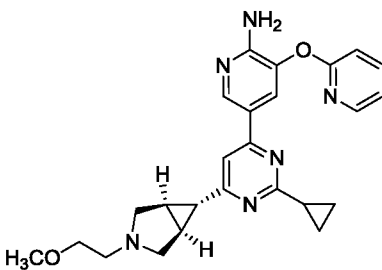
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
259	0,164	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.13 (brs, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.14 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H).	393,2	В
260	0,0366	 5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 5.20 – 4.99 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).	425,2	В
261	0,0319	 3-(дифторметокси)-5-[6-этил-4-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 4.56 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.72 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.10 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.42 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	403,2	АВ

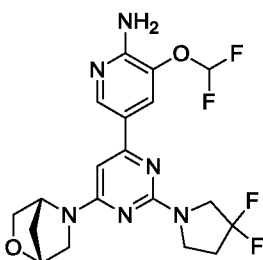
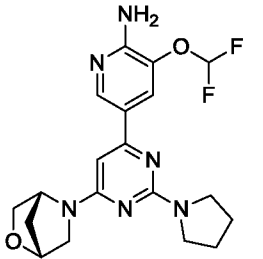
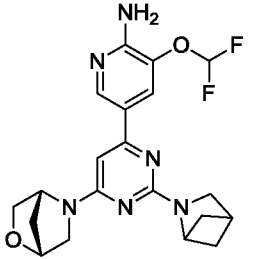
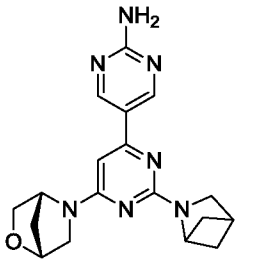
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
262	0,0129	 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-метил-пирролидин-3-ол Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.58 (d, J = 39.6 Гц, 4H), 2.02 – 1.79 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 2H).	3,46, 378,2	A
263	0,0279	 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-метил-пирролидин-3-ол Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.53 (s, 4H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 2H).	3,48, 378,2	A
264	0,0114	 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-этил-пиримидин-4-ил]-3-метил-пирролидин-3-ол Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.64 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.65 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	3,32, 366,2	A
265	0,0994	 1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-этил-пиримидин-4-ил]-3-метил-пирролидин-3-ол Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.64 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.70 – 3.44 (m, 4H), 2.65 (q,	3,30, 366,2	A

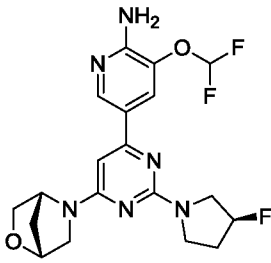
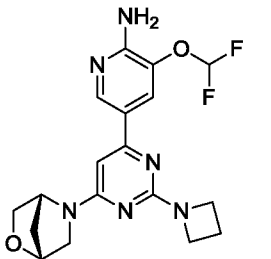
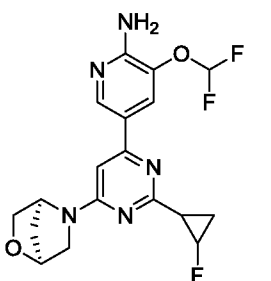
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			J = 7.6 Гц, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Гц, 3H).		
266	0,0121	 5-[2-циклопропил-6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.96 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 3.84 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.93 – 0.85 (m, 2H).	378,2	A
267	0,0235	 3-(диформетокси)-5-[2-этил-6-(3-метокси-3-метил-азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.19 (t, J = 73.7 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.98 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 3.87 (d, J = 9.3 Гц, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	366,2	A
268	0,14	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1R,5S)-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.16 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 4.44 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 4.02 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.06 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 2.41 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 3H), 2.02 (t, J = 2.3 Гц, 2H).	431,2	C

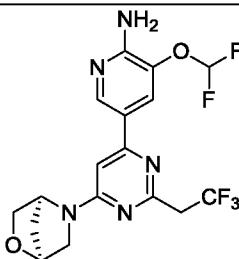
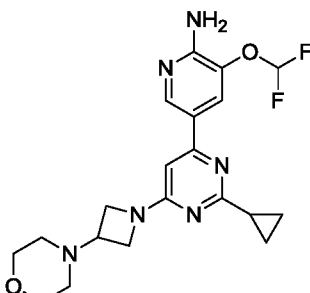
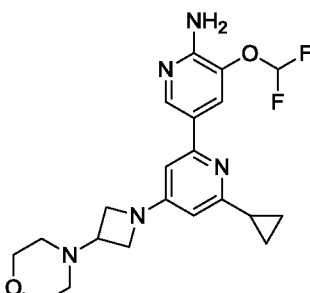
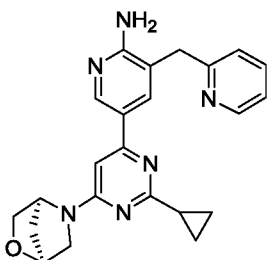
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
269	0,0119	 5-[2-(2,2-дифторциклопропил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.94 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.70 – 6.55 (m, 1H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.92 – 3.90 (m, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 2.93 – 2.92 (m, 1H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.03 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.82 (m, 1H).	412,2	W
270	0,00838	 5-[2-циклопропил-6-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.37 (d, J = 53.2 Гц, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 4H), 2.35 – 2.06 (m, 3H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	365,8	O
271	0,00721	 5-[2-циклопропил-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.90 (t, J = 73.4 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.36 (d, J = 52.8 Гц, 1H), 3.73 – 3.54 (m, 4H), 2.34 – 2.04 (m, 3H), 1.12 – 1.09 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H).	365,8	O
272	0,00125	 5-[6-циклопропил-4-[(1R,5S)-3-(2-метоксиэтил)пирролидин-1-ил]пиримидин-2-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.52 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 3.40 (t, J = 5.9	417,2	AB

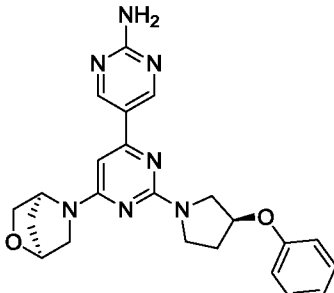
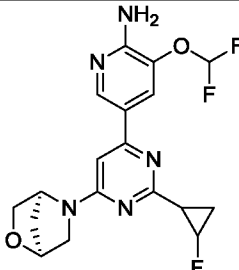
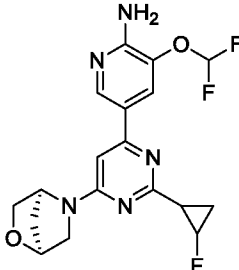
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 2.61 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 2.44 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 0.99 – 0.83 (m, 4H).		
273	0,00052	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.03 (brs, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 4H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H).	437,1	В
274	0,0169	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.22 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.57 – 1.54 (m, 3H).	431,9	В
275	0,0602	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 – 5.32 (m, 1H), 4.18 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H).	381,1	В

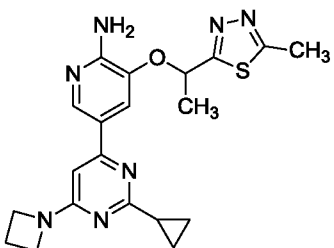
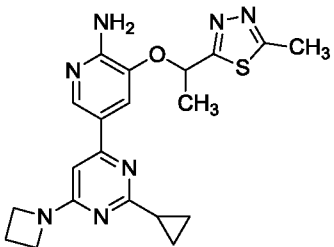
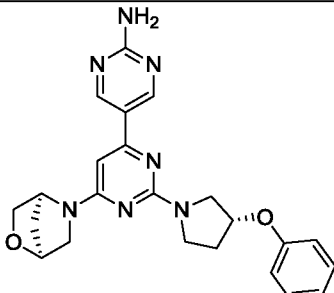
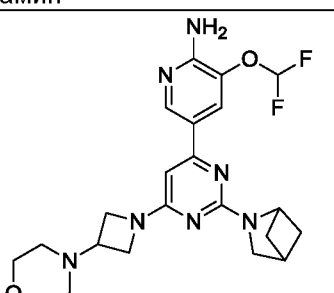
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
276	0,0361	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 – 5.32 (m, 1H), 4.18 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H).	381,1	В
277	0,0332	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(2-пиридилокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.70 – 6.56 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 0.99 – 0.97 (m, 2H).	403,2	О
278	0,019	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,5R)-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(2-пиридилокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.49 – 3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 2.71 – 2.69 (m, 2H), 2.51 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.14 – 2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.10 – 1.08 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).	445,0	С

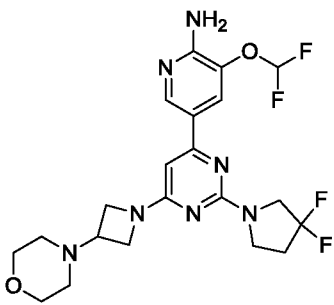
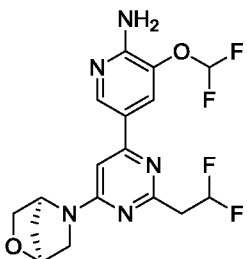
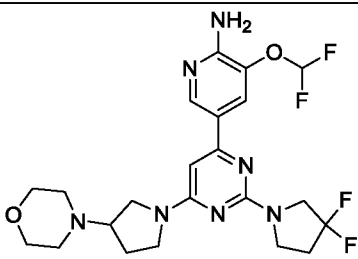
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
279	0,00448	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 6H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H).	441,2	В
280	0,0229	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 6H).	405,2	В
281	0,00865	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.30 – 6.25 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.75 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.32 – 1.26 (m, 2H).	417,0	В
282	0,15	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.30 – 6.23 (m, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.76 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.45 – 3.43 (m, 4H), 2.89 –	351,9	В

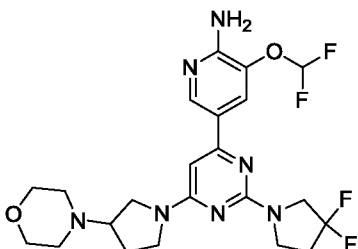
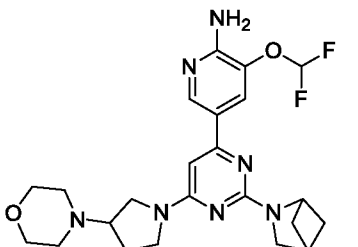
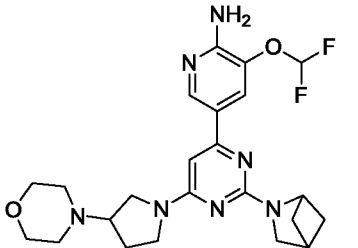
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		амин	2.87 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 4H), 1.32 – 1.31 (m, 2H).		
283	0,00355	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.4 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 4H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 2.34 – 2.07 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).	422,9	В
284	0,0544	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.12 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.30 – 6.23 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.96 (t, J = 7.2 Гц, 4H), 3.74 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.61 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.83 (s, 2H).	390,9	В
285	0,0202	 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-фторциклопропил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.61 – 6.50 (m, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.80 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.20 – 1.16 (m, 1H), 1.00 – 0.89	394,0	W

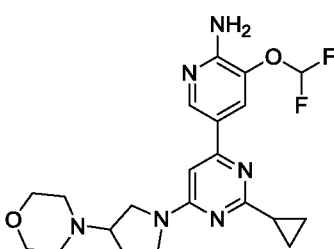
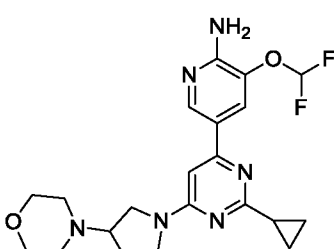
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			(m, 1H).		
286	0,0615	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (t, J _{HF} = 72.0 Гц, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.26 (br.s, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.52 – 3.63 (m, 4H), 2.02 (m, 2H).	417,9	Q
287	0,0612	 5-[2-циклопропил-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.14 – 3.99 (m, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 4H), 3.35 – 3.29 (m, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.02 – 0.84 (m, 4H).	419,2	B
288	0,321	 5-[6-циклопропил-4-(3-морфолиноазетидин-1-ил)-2-пиридил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.15 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26 (br s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.49 (m, 4H), 3.36 – 3.30 (m, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 4H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 0.97 – 0.79 (m, 4H).	418,2	D
289	0,156	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-фенилпиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.64 (s, 1H),	401,2	Y

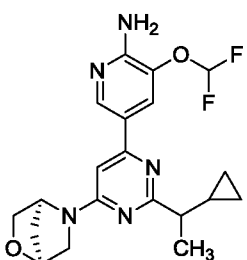
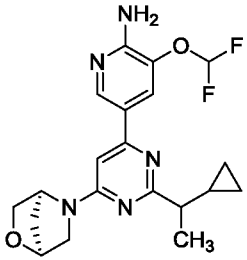
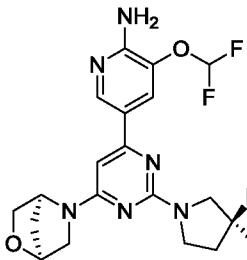
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		ил]пиримидин-4-ил]-3-(2-пиридилметил)пиридин-2-амин	6.33 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 7.4, 1.5 Гц, 1H), 3.63 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.46 (dd, J = 10.5, 1.5 Гц, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 1.95 (tt, J = 8.0, 4.8 Гц, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.01 – 0.82 (m, 4H).		
290	0,118	 5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[(3S)-3-феноксипирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 5H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 2H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.97 – 1.95 (m, 2H).	432,0	B
291	ND	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1		394,2	W
292	0,0256	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2		394,2	W

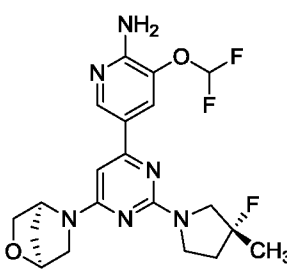
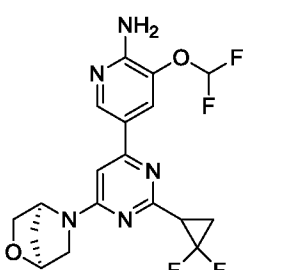
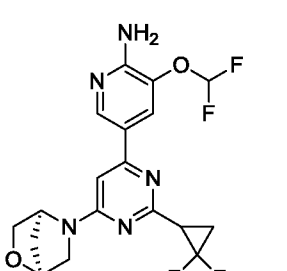
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
293	0,24	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.04 – 5.99 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.86 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.06 – 1.04 (m, 2H), 0.92 – 0.89 (m, 2H).	410,1	N
294	0,125	 5-[6-(азетидин-1-ил)-2-циклопропил-пиримидин-4-ил]-3-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.04 – 5.99 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.06 – 1.04 (m, 2H), 0.92 – 0.89 (m, 2H).	410,1	N
295	0,065	 5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[3-феноксипирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 6H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 1.98 – 1.95 (m, 2H).	432,1	B
296	0,0096	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(дифторметокси)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.54 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.44 (br s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.82 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H),	460,2	B

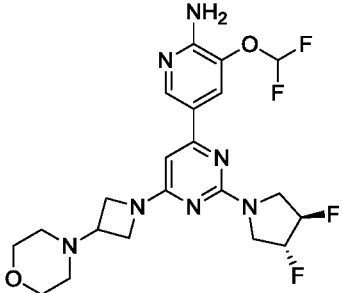
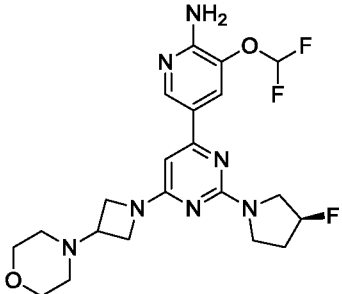
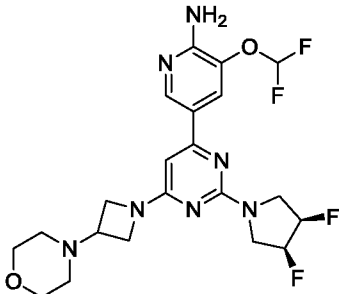
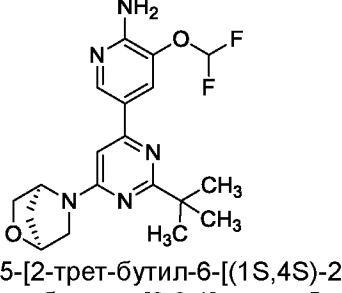
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		ил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	3.83 (dd, J = 8.9, 5.0 Гц, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 4H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 2H).		
297	0,00626	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 4H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 4H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 4H).	484,2	В
298	0,00952	 5-[2-(2,2-дифторэтил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабикало[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.33 – 6.62 (m, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 – 3.30 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).	400,2	Р
299	0,00968	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-морфолинопирролидин-1-	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.98 – 3.52 (m, 10H), 3.44 – 3.33 (m, 1H),	498,2 2	В

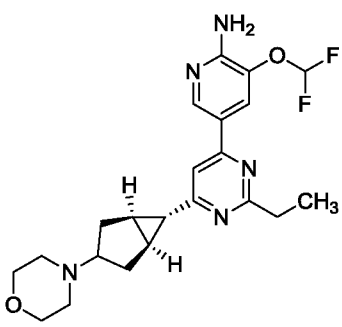
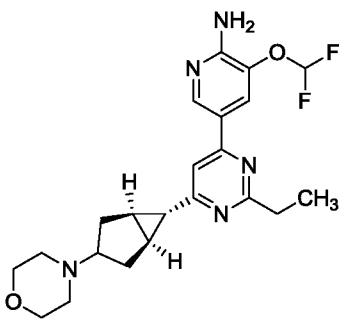
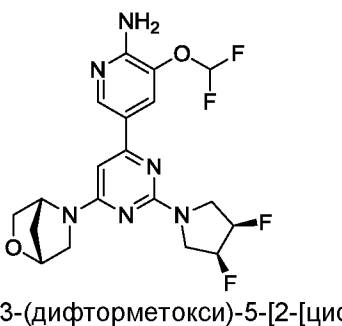
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 6H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.59 (m, 1H).		
300	0,00475	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-морфолинопирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.98 – 3.52 (m, 10H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 6H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.59 (m, 1H).	498,2 2	В
301	0,00983	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[3-морфолинопирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.41 (br s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 3.92 – 3.33 (m, 9H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 4.3, 1.6 Гц, 2H).	474,2	В
302	0,00539	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-[3-морфолинопирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.41 (br s, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.84 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 3.92 – 3.33 (m, 9H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H).	474,2	В

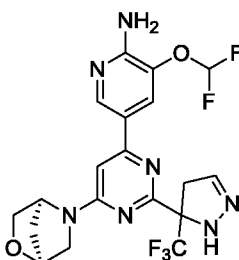
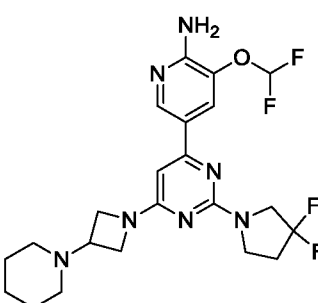
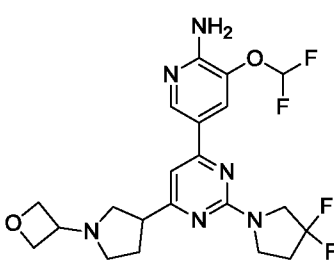
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			(m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 4.3, 1.6 Гц, 2H).		
303	0,0128	 5-[2-циклопропил-6-[3-морфолинопирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.00 – 3.48 (m, 6H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.57 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 2H).	433,2	В
304	0,00758	 5-[2-циклопропил-6-[3-морфолинопирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.62 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.00 – 3.48 (m, 6H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.57 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 2H).	433,2	В

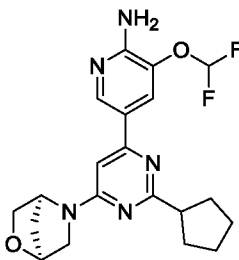
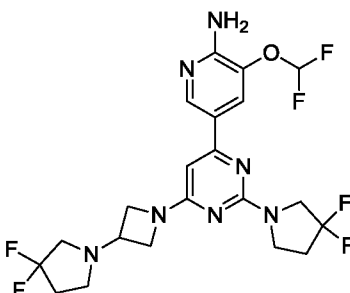
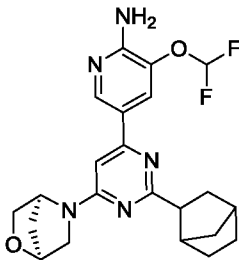
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
305	0,0274	 5-[2-[1-циклопропилэтил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.62 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 2H), 5.22 (brs, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.65 (d, J = 4.8 Гц, 3H).	404,1	A
306	0,013	 5-[2-[1-циклопропилэтил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.63 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.55 – 5.45 (m, 2H), 5.24 (brs, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.64 (d, J = 5.6 Гц, 3H).	404,3	A
307	0,00147	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.60 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.33 (br s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.76–3.88 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.44–3.58 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 1.98–2.22 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.56 (d, J = 20.9 Гц, 3H).	437,3	B

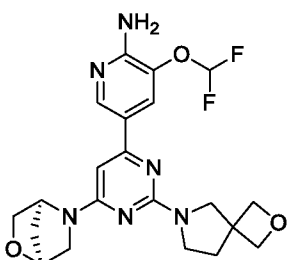
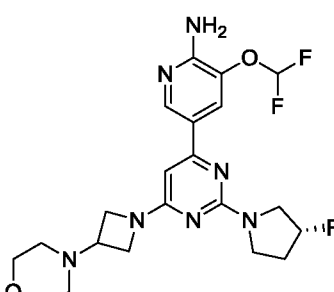
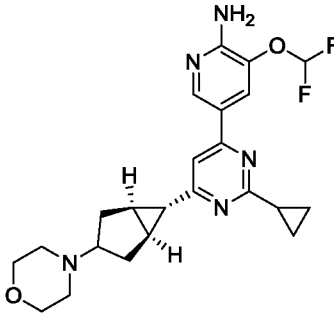
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
308	0,00753	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.63 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 4H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.59 (s, 3H).	437,2	В
309	0,00703	 5-[2-[2,2-дифторциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.91 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.98 – 2.00 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).	412,2	W
310	0,0456	 5-[2-[2,2-дифторциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.83 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.69 – 3.79 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 1H).	412,2	W

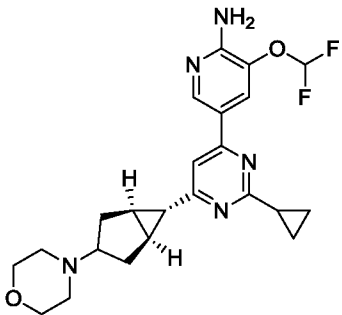
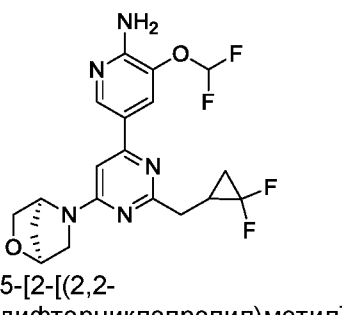
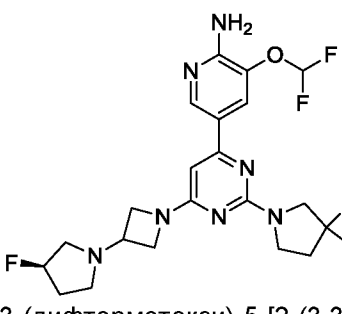
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
311	0,0422	 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-транс-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.52 – 5.32 (m, 2H), 4.11 – 3.57 (m, 12H), 3.26 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 4H).	484,2	В
312	0,0188	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.56 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.50 – 5.29 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.50 (m, 10H), 3.25 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.14 (m, 2H).	466,2	В
313	0,0179	 3-(дифторметокси)-5-[2-цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.98 – 7.91 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.50 – 5.25 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 4.02 – 3.77 (m, 4H), 3.74 – 3.54 (m, 6H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 4H).	484,2 1	В
314	0,0298	 5-[2-трет-бутил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.52 (m, 1H), 3.45 (s,	392,2	В

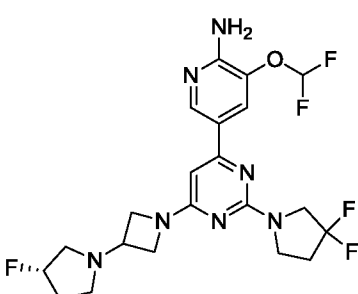
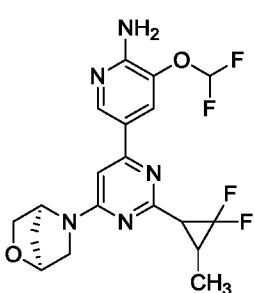
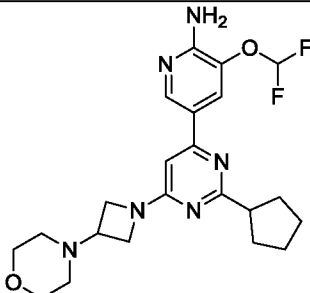
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		(дифторметокси)пиридин-2-амин	1H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).		
315	0,0198	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-[(1S,5R)-3-морфолино-6-бицикло[3.1.0]гексанил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.88 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.30 – 2.44 (m, 5H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.87 (m, 3H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3H)	432,1	AC
316	0,028	 3-(дифторметокси)-5-[2-этил-6-[(1S,5R)-3-морфолино-6-бицикло[3.1.0]гексанил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.86 – 2.96 (m, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.64 – 1.69 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	432,1	AC
317	0,00649	 3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.27 – 5.23 (m, 1H), 5.14 – 5.11 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H).	441,2	B

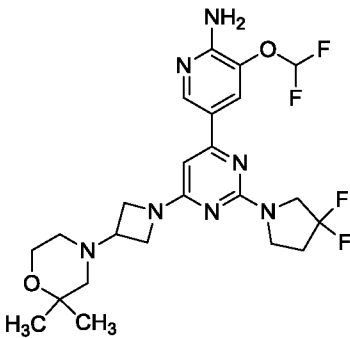
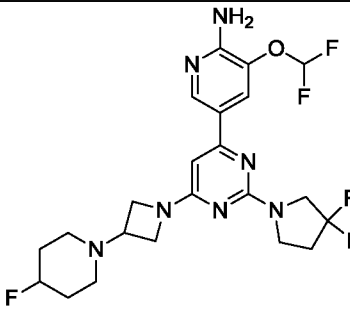
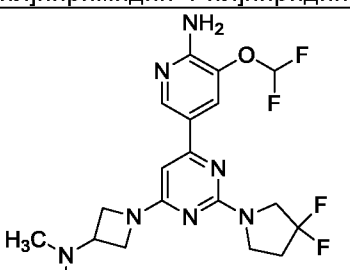
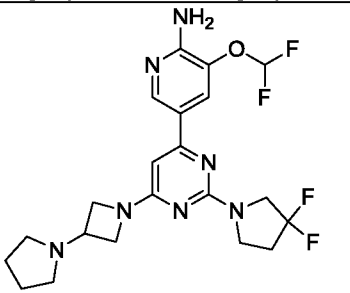
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
318	0,302	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[5-(трифторметил)-1,4-дигидропиразол-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.27 (brs, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 3H), 3.54 (br, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 2H).	472,1	В
319	0,321	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(1-пиперидил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 – 4.13 (m, 2H), 4.01 – 3.98 (m, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.63 – 1.59 (m, 4H), 1.48 (s, 2H).	482,3	В
320	0,0162	 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 4H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.89 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.10 – 3.08 (m, 1H), 2.72 – 2.70 (m, 1H), 2.64 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 2.32 – 2.29 (m, 1H), 2.16 – 2.14 (m, 1H).	469,3	Р

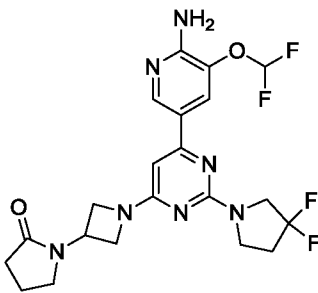
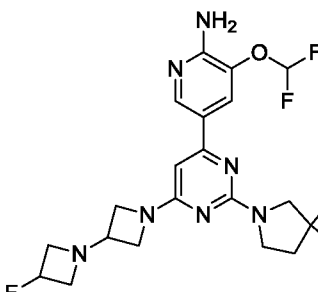
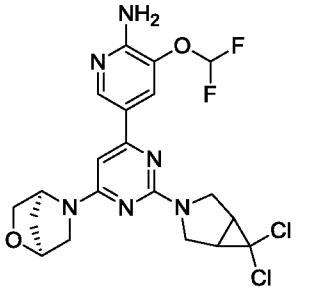
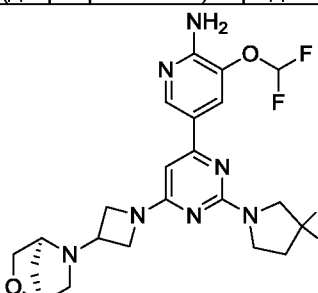
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
321	0,0012	 5-[2-циклопентил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.20 (brs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 6H), 1.83 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 2H).	404,2	A
322	0,00816	 3-(диформетокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.14 – 4.12 (m, 2H), 3.97 – 3.94 (m, 4H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 2.82 – 2.80 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.29 (m, 2H).	504,2	B
323	0,00639	 3-(диформетокси)-5-[2-норборнан-2-ил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.62 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.31 – 5.17 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.52 (m, 2H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.84 – 1.82 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.45 – 1.42 (m, 1H), 1.30 – 1.29 (m, 1H), 1.20 – 1.14 (m, 1H).	430,3	A

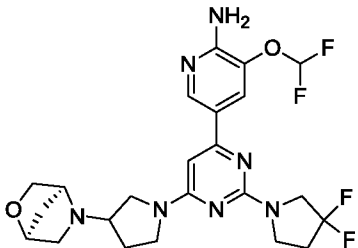
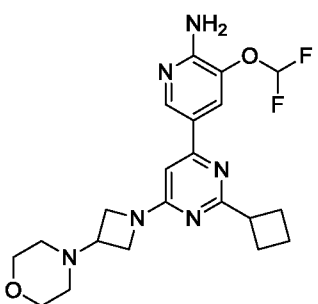
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
324	0,0143	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2-окса-7-азаспиро[3.4]октан-7-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.06 (br, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 4.65 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.26 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	447,2	В
325	0,0734	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.56 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.45 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.50 – 5.29 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.50 (m, 10H), 3.25 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.14 (m, 2H).	466,2	В
326	0,00527	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,5R)-3-морфолино-6-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.72 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 3.70 – 3.67 (m, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.25 – 2.20 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.08 – 0.98 (m, 4H).	444,1	АС

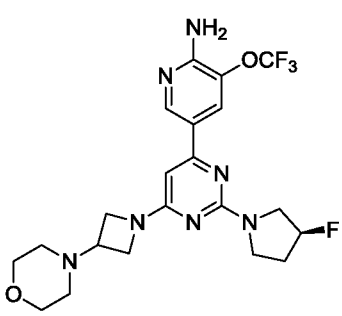
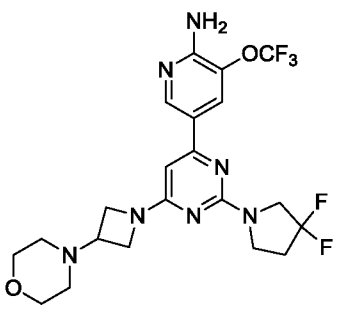
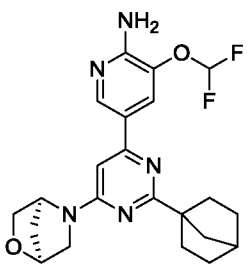
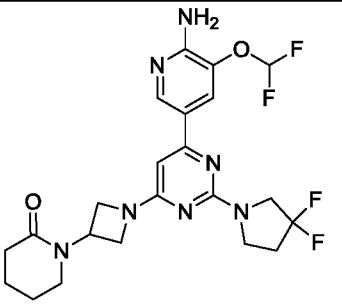
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
327	0,00418	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,5R)-3-морфолино-6-бицикло[3.1.0]гексанил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 4H), 3.03 – 3.00 (m, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.16 – 2.14 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 1.07 – 1.05 (m, 2H), 1.01 – 0.98 (m, 2H).	444,1	AC
328	0,017	 5-[2-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.90 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.80 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.87 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 1.99 – 2.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.16 (m, 1H).	426,1	V
329	0,00668	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.31 – 5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 4H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.92 – 2.87 (m, 3H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H).	486,2	B

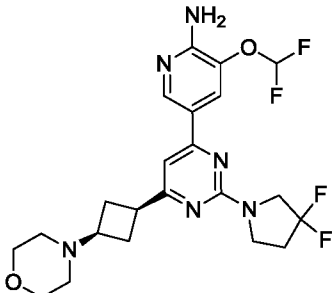
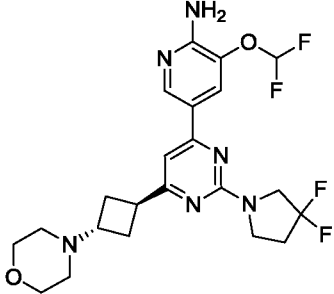
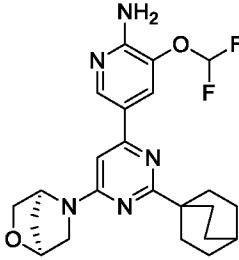
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
330	0,00739	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.30 – 5.15 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 3H), 2.45 – 2.43 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H).	486,2	В
331	0,00377	 3-(дифторметокси)-5-[2-(2,2-дифтор-3-метил-циклопропил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.76 – 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.0 Гц, 3H).	426,1	V
332	0,1161	 5-[2-циклопентил-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	ЯМР нет	447,2	В

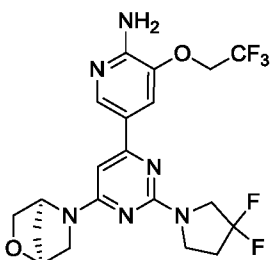
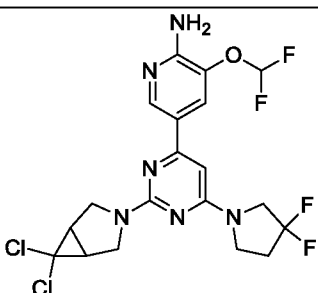
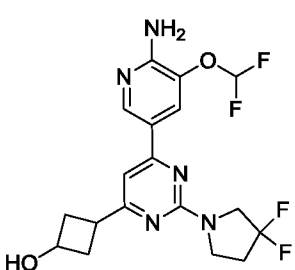
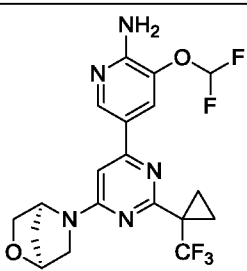
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
333	0,0032	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(2,2-диметилморфолин-4-ил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.90 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.85 (m, 4H), 3.78 – 3.76 (m, 2H), 3.26 – 3.24 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).	512,1	В
334	0,00621	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(4-фтор-1-пиперидил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.93 – 4.54 (m, 3H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 6H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 6H), 1.96 – 1.90 (m, 4H).	500,1	В
335	0,00855	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 4H), 3.85 – 3.82 (m, 2H), 3.25 – 3.23 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.22 (s, 6H).	442,2	В
336	0,0103	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-пирролидин-1-илазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 – 3.83 (m, 8H), 3.48 (s, 1H), 2.57 (s, 4H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 1.85 (s, 4H).	468,1	В

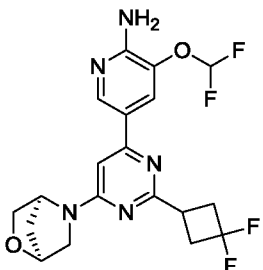
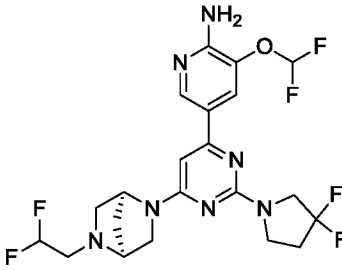
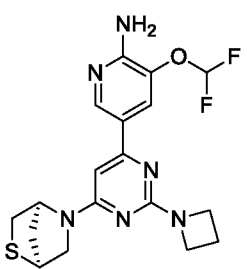
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
337	0,00572	 1-[1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил]пирролидин-2-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.21 – 5.18 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.32 – 4.28 (m, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.84 – 3.83 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 2.17 – 2.09 (m, 2H).	482,2	В
338	0,00807	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(3-фторазетидин-1-ил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.27 – 5.10 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 6H), 3.75 – 3.60 (m, 3H), 3.36 – 3.29 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H).	472,1	В
339	0,0098	 5-[2-(6,6-дихлор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 6H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).	485,0	В
340	0,00634		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.88 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 5H), 3.81 –	496,2	В

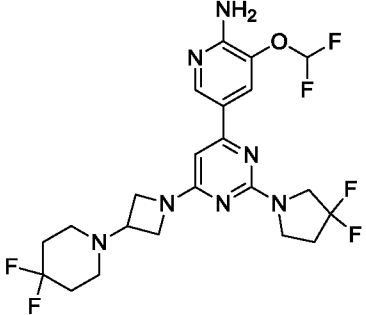
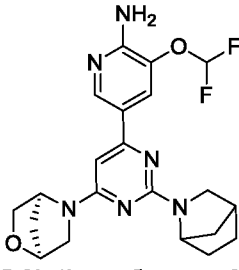
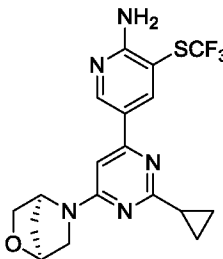
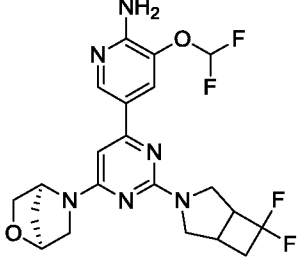
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	3.77 (m, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.77 – 1.75 (m, 1H).		
341	0,00447	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.89 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.83 – 3.79 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 3H), 3.02 – 3.00 (m, 1H), 2.64 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 1.93– 1.91 (m, 2H), 1.88– 1.80 (m, 1H).	510,2	В
342	0,056	 5-[2-циклобутил-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.63 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.10 (dd, J = 8.9, 7.2 Гц, 2H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.0 Гц, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 6H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.04 – 1.79 (m, 2H).	433,2 1	М

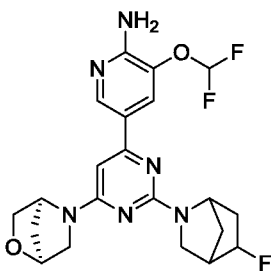
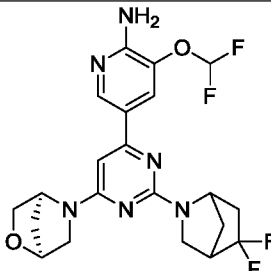
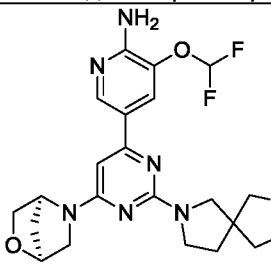
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
343	0,0818	 5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.39 (d, J = 53.5 Гц, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.90 – 3.43 (m, 11H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 4H), 2.26 – 2.01 (m, 2H).	484,2	В
344	0,0586	 5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.68 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 6.80 (br s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 4H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 4H).	502,2	В
345	0,0243	 3-(дифторметокси)-5-[2-норборнан-1-ил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.58 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.46 – 3.54 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.97 – 2.10 (m, 4H), 1.69 – 1.78 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.43 (m, 2H).	430,1	С
346	0,00324	 5-[2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.51 – 5.47 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.29 (t, J = 4.8 Гц, 2H), 4.11 – 4.07	496,2	В

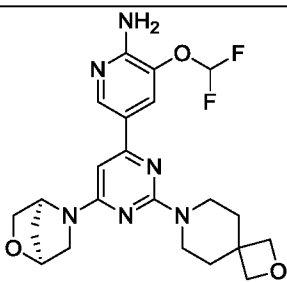
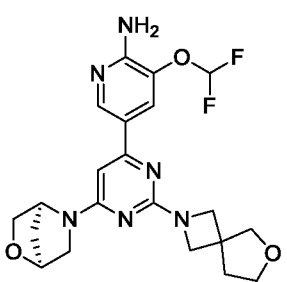
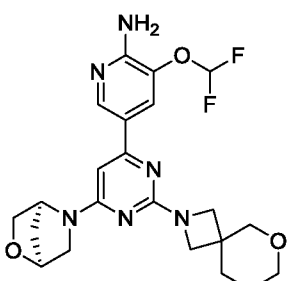
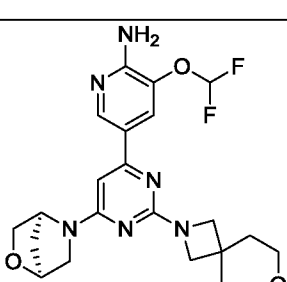
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		1-[1-[6-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил]пиперидин-2-он	(m, 2H), 3.95 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.83 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 4H), 1.87 – 1.82 (m, 4H).		
347	0,0104	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-цис-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.03 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.91 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.74 – 3.77 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 – 2.52 (m, 8H), 2.22 (m, 2H).	483,1	T
348	0,0148	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-транс-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.05 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.94 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.76 – 3.79 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.37 – 2.54 (m, 10H).	483,1	T
349	0,0281	 5-[2-(4-бицикло[2.2.2]октанул)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.94 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.87 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.53 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 3.41 (s, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 8H), 1.69 – 1.64 (m, 7H).	444,1	S

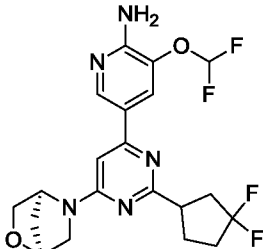
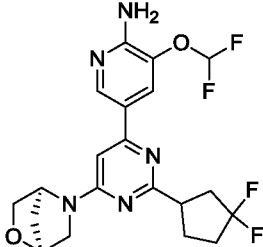
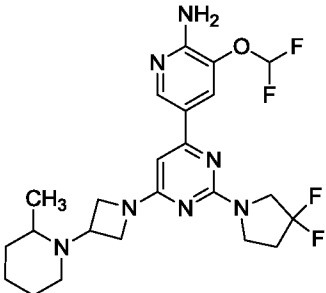
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
350	0,0424	 5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H).	473,0	А
351	0,0304	 5-[2-(6,6-дихлор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 3H), 3.87 – 3.84 (m, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 4H).	493,0	В
352	0,0117	 3-[6-[6-амино-5-(диформетокси)-3-пиридил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]циклобутанол Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.33 – 4.30 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.16 – 3.13 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 2H), 2.23 – 2.19 (m, 2H).	413,9	Т
353	0,0196	 3-(диформетокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[1-(триформетил)циклопропил]	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.57 –	444,0	В

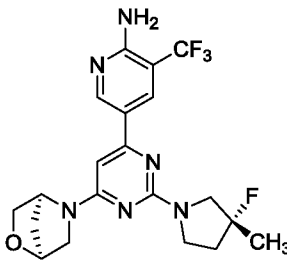
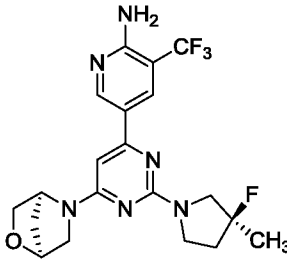
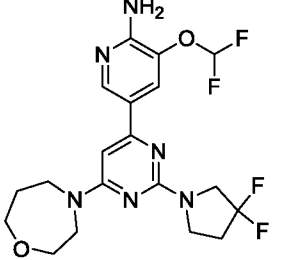
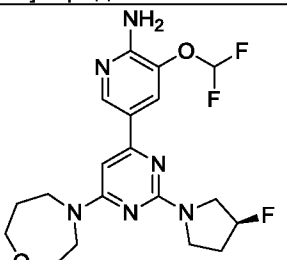
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	1.54 (m, 2H), 1.46 – 1.43 (m, 2H).		
354	0,013	 5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.90 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.71 (br s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 – 3.39 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 4H), 1.95 – 2.00 (m, 2H).	426,1	U
355	0,000574	 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.55 (t, J = 73.6 Гц, 1 H), 5.97 – 5.64 (m, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 3.95 (t, J = 13.2 Гц, 2 H), 3.84 (t, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.67 (s, 1 H), 3.50 – 3.39 (m, 2 H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.95 – 2.91 (m, 2 H), 2.75 – 2.72 (m, 1 H), 2.46 – 2.41 (m, 2 H), 1.98 – 1.95 (m, 1H), 1.85 (s, 1 H).	504,1	B
356	0,00926	 5-[2-(азетидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.20 – 6.00 (m, 1H), 5.14 (brs, 1H), 4.11 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 3.78 – 3.50 (m, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 3H), 1.99 – 1.96 (m, 1H).	406,9	B

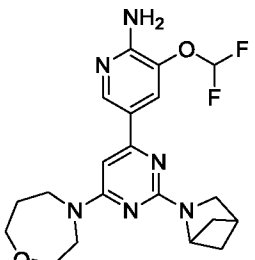
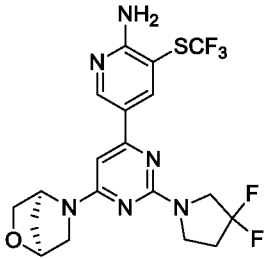
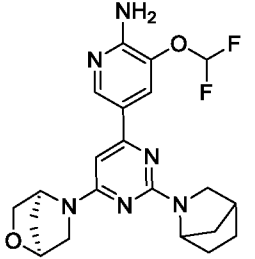
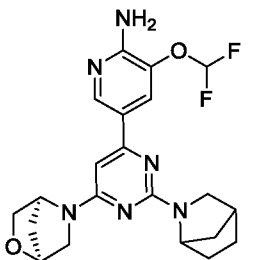
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
357	0,0113	 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-(4,4-дифтор-1-пиперидил)азетидин-1-ил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 4H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 4H).	518,1	В
358	0,0102	 5-[2-(3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.61 – 2.60 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 4H), 1.47 – 1.44 (m, 2H).	430,9	А
359	0,0276	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметилсульфанил)пиридин-2-амин, соль муравьиной кислоты	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.41 – 6.20 (m, 3H), 5.15 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 2H), 2.18 – 1.95 (m, 3H), 1.15 – 0.98 (m, 4H).	410,0	А
360	0,00885	 5-[2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (d, J = 10.8 Гц, 1H),	467,1	В

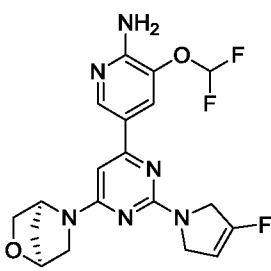
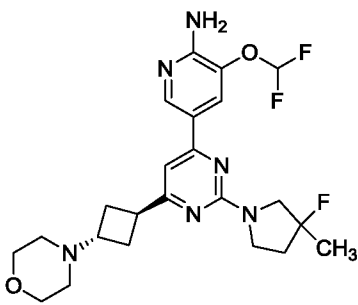
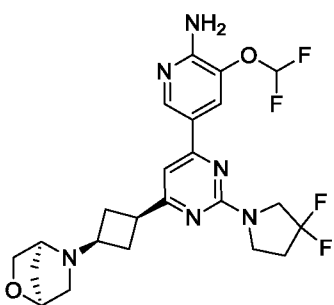
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	4.05 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 5H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H).		
361	0,00996	 3-(диформетокси)-5-[2-(5-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.32 – 5.16 (m, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 3H), 4.75 – 4.71 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 3H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 4H), 1.59 – 1.56 (m, 1H).	449,1	В
362	0,0138	 5-[2-(5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 4.94 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 4H).	467,1	В
363	0,0168	 3-(диформетокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 6H), 3.51 – 3.49 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 6H).	461,1	В

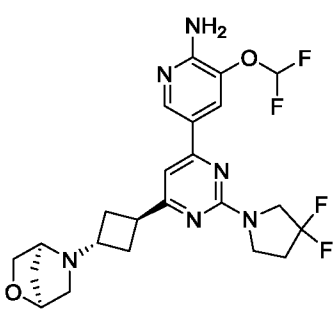
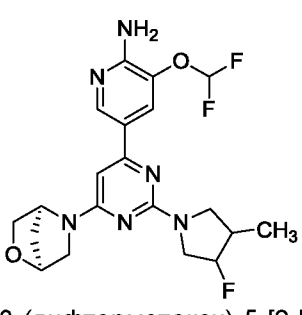
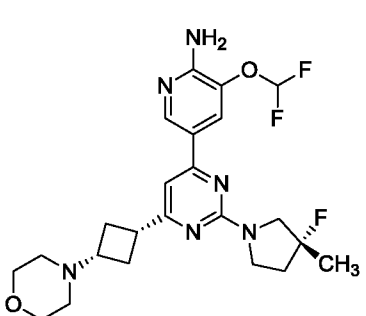
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
364	0,0281	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.56 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.79 – 3.76 (m, 4H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 6H).	461,1	В
365	0,0475	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H).	447,1	В
366	0,0392	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(6-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.60 – 3.88 (m, 4H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.59 – 1.62 (m, 2H).	461,1	В
367	0,0539	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.70 – 3.67 (m, 4H), 3.51 – 3.49 (m, 2H).	461,2	В

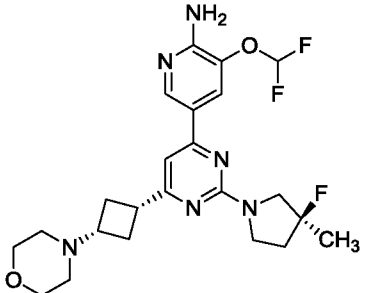
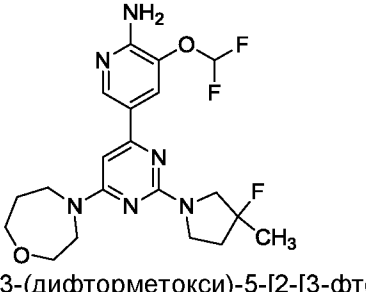
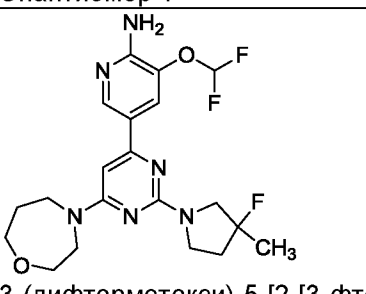
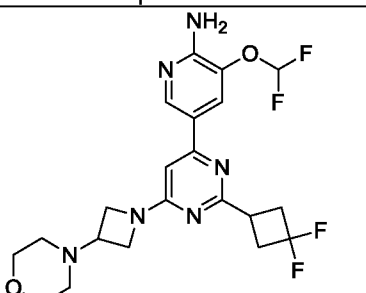
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		2-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.83 (m, 4H).		
368	0,0154	 5-[2-[3,3-дифторциклопентил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.25 – 5.22 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 3H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 4H), 2.17 – 2.14 (m, 2H).	440,2	U
369	0,00619	 5-[2-[3,3-дифторциклопентил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.61 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.25 – 5.23 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 3H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 4H), 2.14 – 2.02 (m, 2H).	440,2	U
370	0,0325	 (±)-3-(диформетокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(2-метил-1-пиперидил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 4H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 3H), 2.14 – 2.12 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 4H), 1.43 – 1.41 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.4 Гц, 3H).	496,2	B

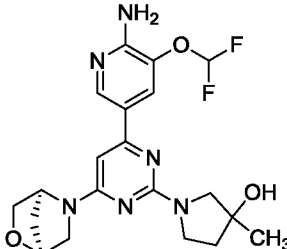
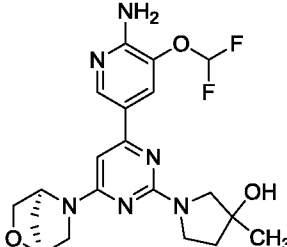
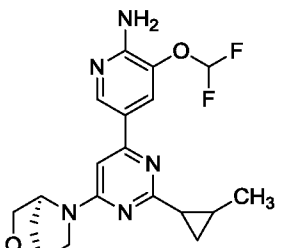
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
371	0,034	 5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.13 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 4H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 3H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Гц, 3H).	439,0	В
372	0,0071	 5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.13 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 3H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 0.99 (s, 3H).	439,1	В
373	0,0386	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.01 – 3.71 (m, 12H), 2.51 – 2.41 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 2H).	443,2	В
374	0,043	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.35 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.03 – 3.69 (m, 12H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 3H).	424,9	В

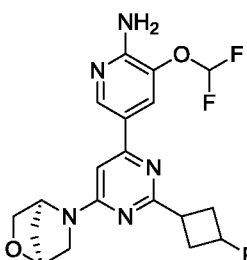
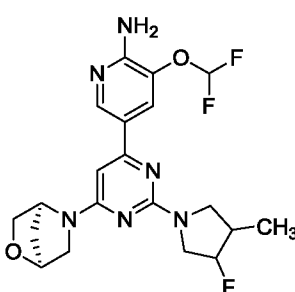
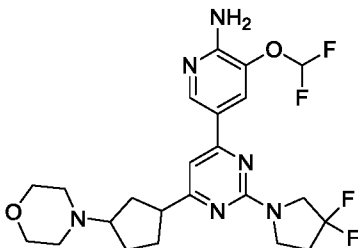
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
375	0,0409	 5-[2-(3-азабицикло[2.1.1]гексан-3-ил)-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.87 – 3.72 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 4H), 1.51 – 1.44 (m, 2H).	419,2	В
376	0,0986	 5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметилсульфанил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.17 – 5.10 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 6H), 3.55 – 4.95 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 1.98 – 1.95 (m, 2H).	474,9	А
377	0,0452	 5-[2-[3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 72.4 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 3H), 3.35 – 3.20 (m, 1H), 2.61 – 2.60 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 4H), 1.46 – 1.44 (m, 2H).	431,2	А
378	0,107	 5-[2-[3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.51 – 3.49	431,2	А

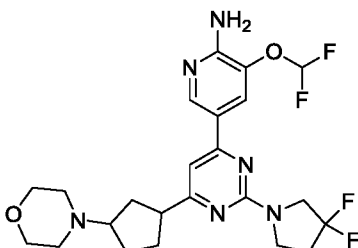
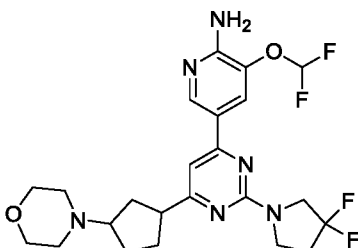
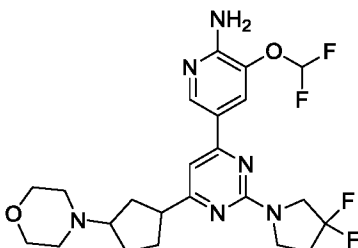
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	(m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 4H), 1.47 – 1.44 (m, 2H).		
379	0,0051	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-2,5-дигидропиррол-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.37 – 4.34 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H).	420,9	В
380	0,00796	 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил)-6-(3-морфолино-транс-циклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.96 – 4.94 (m, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 5H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.37 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 9H), 2.16 (s, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).	479,2	Т
381	0,00956	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-цис-циклобутил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 5H), 3.67 – 3.64 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.88 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 2.74 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.35 – 2.25 (m,	495,0	Т

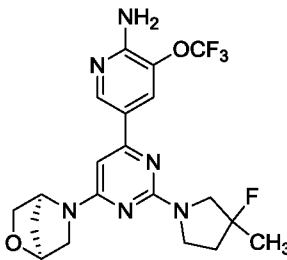
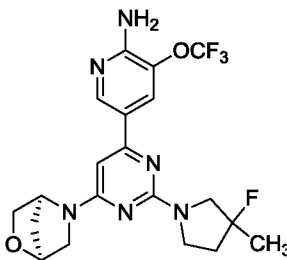
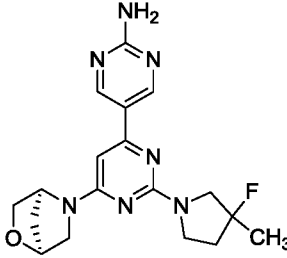
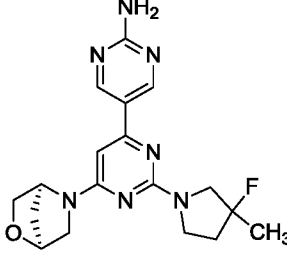
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			2H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.74 – 1.70 (m, 1H).		
382	0,0109	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-транс-циклобутил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 5H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 2.83 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 2.63 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 2.50 – 2.27 (m, 6H), 1.85 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 1.74 (d, J = 9.6 Гц, 1H).	495,0	T
383	0,00090	 3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3-фтор-4-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 5H), 3.52 – 3.24 (m, 2H), 3.31 (t, J = 12.0 Гц, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 3H).	437,2	A
384	0,0173	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноциклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 5H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 6H), 2.19 – 1.82 (m, 4H), 1.57 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	479,2	T

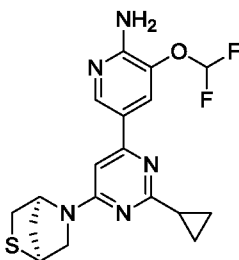
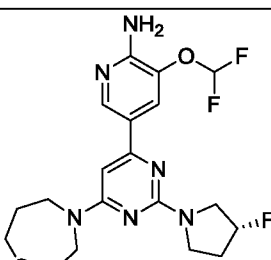
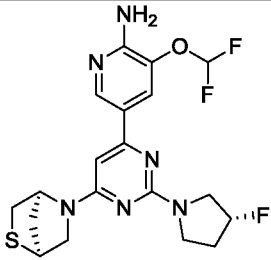
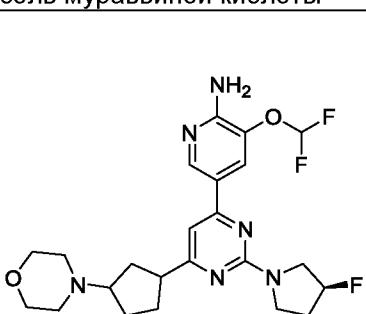
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
385	0,00259	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноциклобутил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 5H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.39 – 2.35 (m, 6H), 2.16 – 1.90 (m, 4H), 1.57 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	479,2	Т
386	0,00641	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.98 – 3.52 (m, 12H), 2.31 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 3H), 1.60 (s, 3H).	439,0	В
387	0,0492	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.97 – 3.52 (m, 12H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.60 (s, 3H).	439,0	В
388	0,143	 5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.18 – 4.14 (m, 2H), 4.00 – 3.97 (m, 2H), 3.76 – 3.74 (m, 4H), 3.50 – 3.34 (m, 2H),	469,2	В

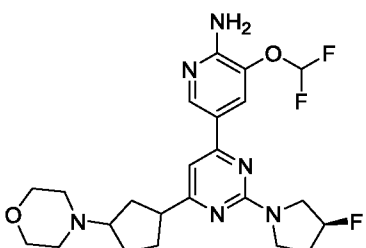
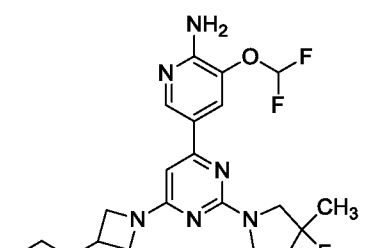
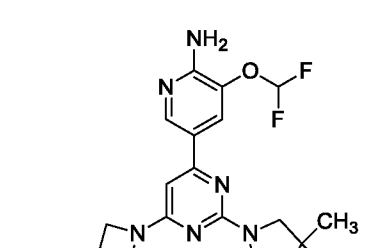
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		(дифторметокси)пиридин-2-амин	2.90 – 2.86 (m, 4H), 2.44 (s, 4H).		
389	0,0348	 1-[4-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-2-ил]-3-метил-пирролидин-3-ол Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.79 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.76 – 3.74 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 3.42 – 3.30 (m, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.34 (s, 3H).	435,1	A
390	0,154	 1-[4-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-2-ил]-3-метил-пирролидин-3-ол Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.87 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.84 – 3.82 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).	435,1	A
391	0,0202	 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-метилциклопропил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.61 (t, J = 72.8 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.55 – 1.50 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 4H), 0.85 – 0.78 (m, 1H).	390,1	S

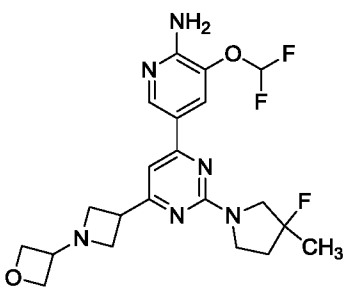
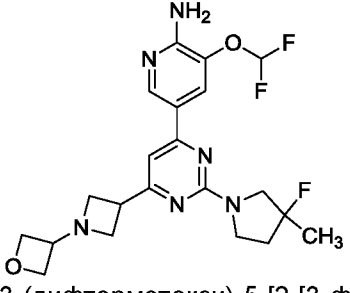
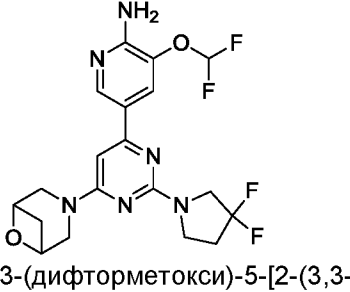
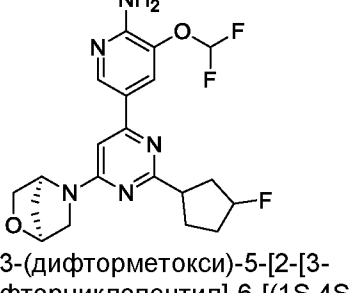
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
392	0,0366	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторциклобутил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 4.67 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.55 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.57 – 3.30 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 0.69 – 0.51 (m, 4H).	408,0	T
393	0,00447	 3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3-фтор-4-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 5H), 3.52 – 2.40 (m, 2H), 3.31 (t, J = 12.0 Гц, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 3H).	437,2	A
394	0,00357	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Стереизомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.73 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 6H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.05 – 2.02 (m, 3H), 1.87 – 1.77 (m, 2H).	497,2	S

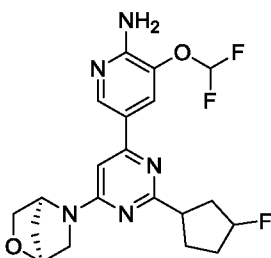
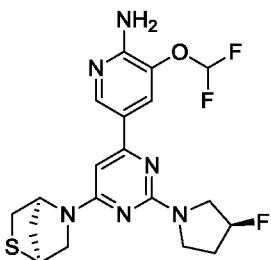
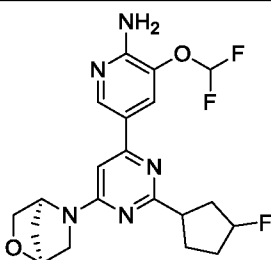
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
395	0,013	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Стереоизомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.86 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 6H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.05 – 2.03 (m, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 2H).	497,2	S
396	0,0113	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Стереоизомер 3	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 3.73 (t, J = 4.4 Гц, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 6H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.61 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Гц, 1H).	497,2	S
397	0,00527	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Стереоизомер 4	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 3.97 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 6H), 2.22 – 2.12 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.60 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Гц, 1H).	497,2	S

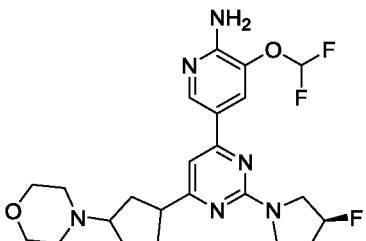
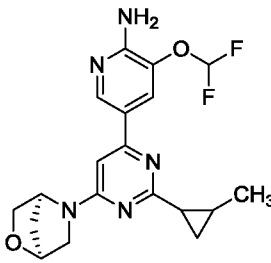
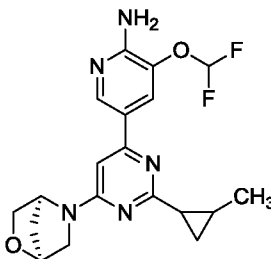
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
398	0,0278	 5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 3H), 1.65 (s, 3H).	455,0	В
399	0,00829	 5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(трифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.59 (d, J = 4.8 Гц, 3H).	455,0	В
400	0,112	 5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.36 – 5.11 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Гц, 3H).	371,9	В
401	0,0225	 5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.76 (m, 4H), 3.71 – 3.69 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H).	371,9	В

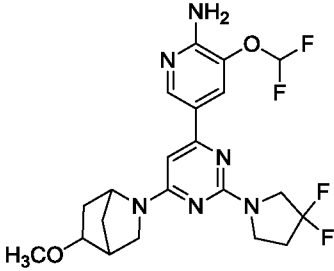
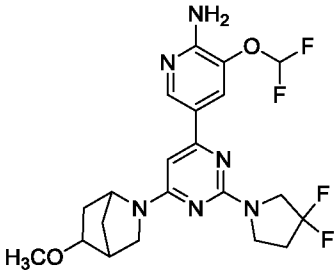
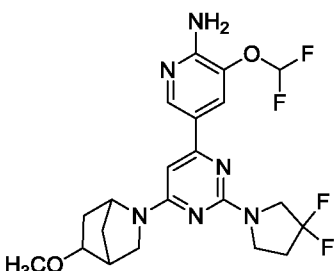
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		Диастереомер 2			
402	0,0031	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.61 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.30 – 6.24 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.79 – 3.50 (m, 4H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.15 – 0.96 (m, 4H).	392,1	О
403	0,0604	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-(1,4-оксазепан-4-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.06 – 3.71 (m, 12H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 3H).	424,9	В
404	0,0064	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин, соль муравьиной кислоты	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.63 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.90 – 5.76 (m, 3H), 5.42-5.29 (m, 2H), 4.20 – 3.68 (m, 7H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.40 – 2.00 (m, 4H).	438,9	В
405	0,0218	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[цис-3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 6H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 4H), 2.32 – 2.29 (m, 2H), 2.04 – 1.78 (m, 6H).	479,2	С

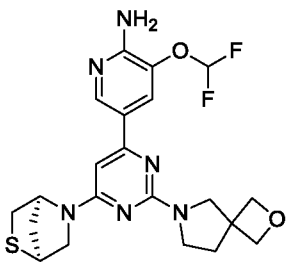
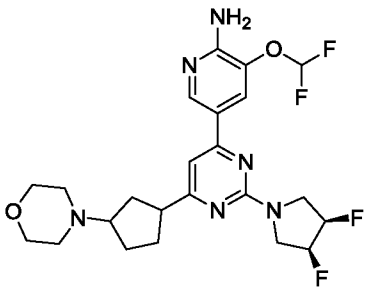
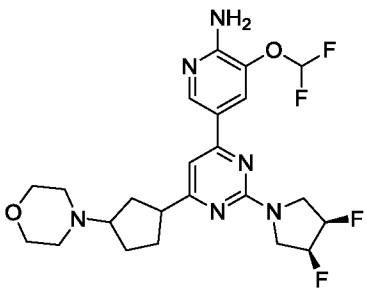
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
406	0,0159	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[транс-3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.57 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.45 – 5.31 (m, 1H), 3.95 – 3.93 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 6H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 5H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.62 – 1.60 (m, 1H).	479,2	S
407	0,00637	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.48 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.69 – 3.63 (m, 5H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.21 – 2.20 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	480,2	B
408	0,0242	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.48 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.69 – 3.63 (m, 5H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.21 – 2.19 (m, 1H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	480,2	B

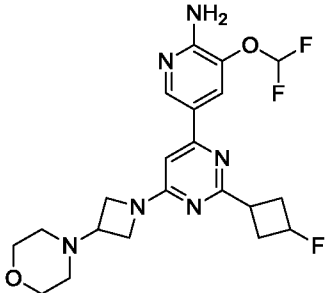
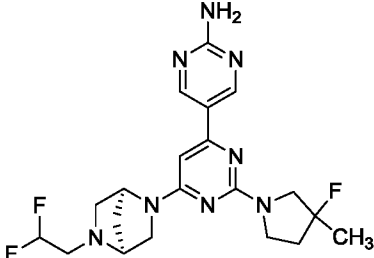
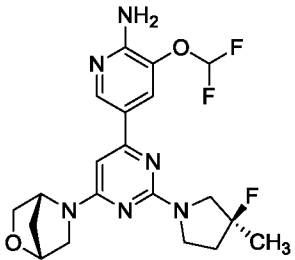
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
409	0,0452	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 4H), 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 7H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.66 (d, J = 20.8 Гц, 3H).	451,1	P
410	0,0108	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.99 – 4.71 (m, 4H), 3.98 – 3.76 (m, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 7H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.23 – 2.01 (m, 1H), 1.65 (d, J = 20.8 Гц, 3H).	451,1	P
411	0,00334	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.77 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.04 – 3.79 (m, 8H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 1.96 (d, J = 8.8 Гц, 1H).	441,1	A
412	0,00685	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фторциклопентил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 2H).	422,2	U

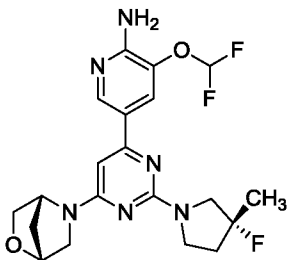
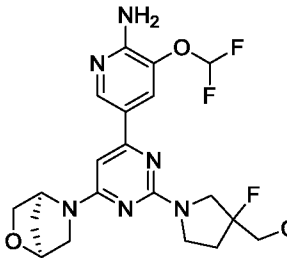
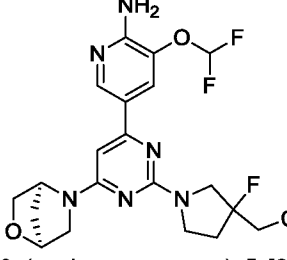
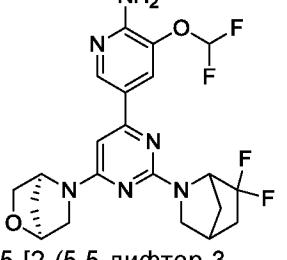
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
			2.18 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.88 (m, 3H).		
413	0,0089	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фторциклопентил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.31 – 5.16 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 3H), 1.98 – 1.75 (m, 3H).	422,2	U
414	0,00227	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.00 – 5.92 (m, 1H), 5.42 – 5.29 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 5H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.12 – 3.10 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 2H).	439,4	B
415	0,0102	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фторциклопентил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.52 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.50 – 3.37 (m, 3H), 2.31 – 2.16 (m, 4H), 1.94 – 1.89 (m, 4H).	422,1	U

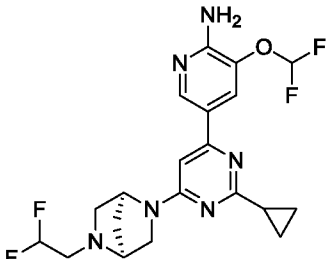
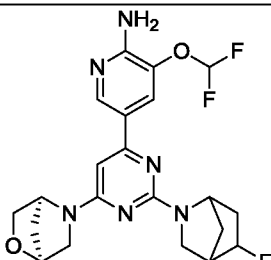
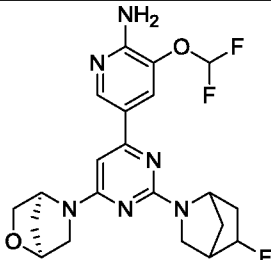
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
416	0,00684	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[цис-3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 6H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 4H), 2.29 – 2.00 (m, 6H), 1.86 – 1.75 (m, 2H).	479,2	S
417	0,0115	 3-(дифторметокси)-5-[2-[2-метилциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.65 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 3H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 1H), 1.22 (d, J = 5.6 Гц, 3H), 0.80 – 0.75 (m, 1H).	390,1	S
418	0,0436	 3-(дифторметокси)-5-[2-[2-метилциклопропил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 4H), 0.78 – 0.77 (m, 1H).	390,1	S

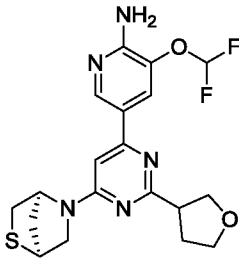
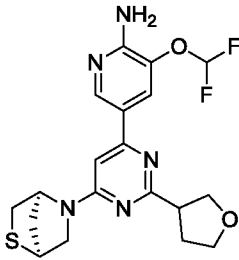
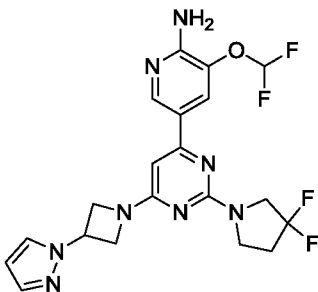
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
419	0,00509	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[5-метокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.05 – 5.98 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 4H).	469,1	В
420	0,00308	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[5-метокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.00 – 5.92 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 4H).	469,1	В
421	0,00631	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[5-метокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.00 – 5.94 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m, 2H), 3.52 – 3.51 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.83 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 4H).	469,2	В

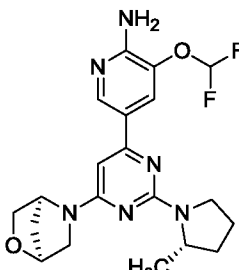
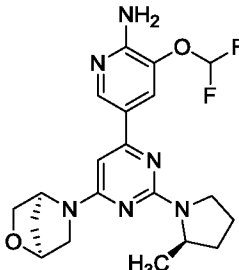
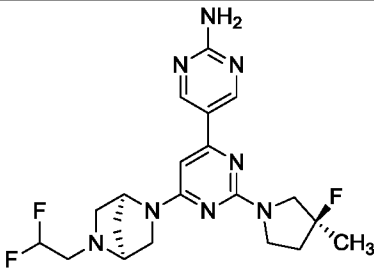
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
422	0,00501	 3-(дифторметокси)-5-[2-(2-окса-7-азаспиро[3.4]октан-7-ил)-6-[(1S,4S)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.00 – 5.91 (m, 1H), 5.45 – 5.20 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.75 – 4.64 (m, 4H), 3.87 – 3.63 (m, 7H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 3H), 2.02 – 1.99 (m, 1H).	463,0	B
423	0,00696	 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-[цис-3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.37 – 5.20 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 6H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 2.04 – 2.00 (m, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H).	497,2	S
424	0,00809	 (±)-3-(дифторметокси)-5-[2-[цис-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-[транс-3-морфолиноциклопентил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 – 5.22 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 2H), 3.81 – 3.71 (m, 6H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 4H), 2.21 – 2.11 (m, 3H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 1H).	497,2	S

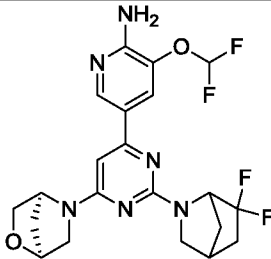
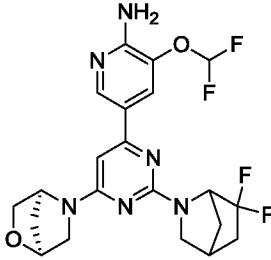
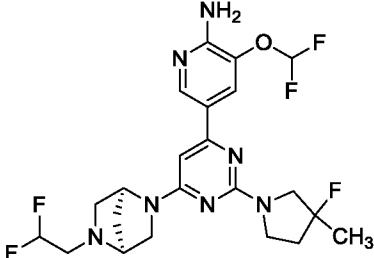
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
425	0,11	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фторциклобутил)-6-(3-морфолиноазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.91 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.57 – 4.54 (m, 2H), 4.25 – 4.21 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 2.48 (s, 4H), 0.70 – 0.51 (m, 4H).	451,2	В
426	0,0109	 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторэтил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-(3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 2H), 5.94 – 5.65 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.74 – 2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.80 – 1.87 (m, 1H), 1.62 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	435,1	В
427	0,0023	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабцикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.62 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	436,9	В

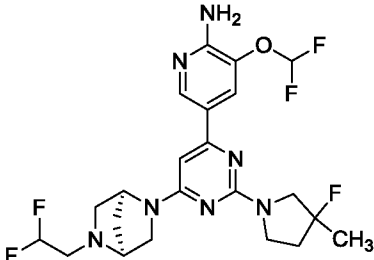
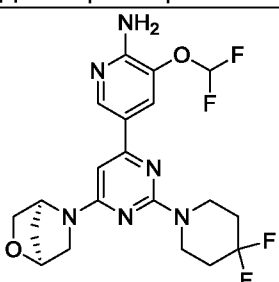
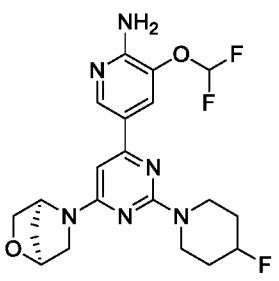
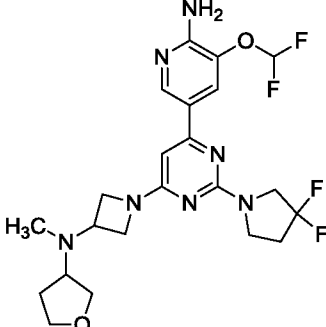
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
428	0,00967	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 4H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 3H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.62 (d, J = 20.8 Гц, 3H).	436,9	В
429	0,00745	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-этил-3-фтор-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.72 – 3.50 (m, 5H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 5H), 1.10 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	451,1	А
430	0,00109	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-этил-3-фтор-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.63 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.72 – 3.42 (m, 5H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.28 – 1.85 (m, 5H), 1.10 (t, J = 7.6 Гц, 3H).	450,9	А
431	0,00552	 5-[2-(5,5-дифтор-3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.02 – 4.87 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.59 – 3.36 (m, 4H), 2.83 – 2.73 (m,	467,2	В

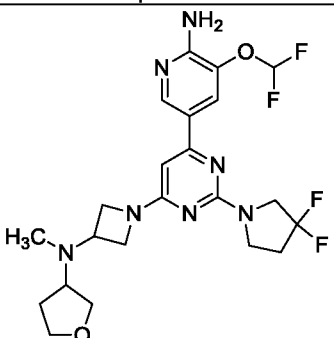
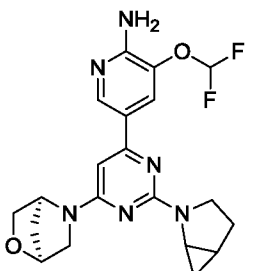
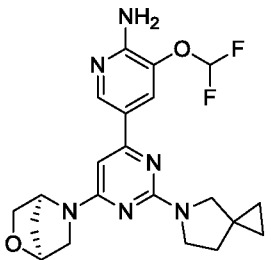
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Смесь диастереомеров	2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 4H).		
432	0,00831	 5-[2-циклопропил-6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.59 (t, J = 74.0 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.92 – 5.63 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.70 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.12 – 1.10 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 2H).	439,0	О
433	0,00668	 3-(дифторметокси)-5-[2-[5-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.75 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.32 – 4.73 (m, 6H), 3.91 – 3.51 (m, 6H), 2.94 (s, 1H), 2.15 – 1.79 (m, 5H), 1.62 – 1.59 (m, 1H).	449,0	В
434	0,018	 3-(дифторметокси)-5-[2-[[(1R,4R,5R)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.33 – 4.71 (m, 6H), 3.92 – 3.87 (m, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.12 – 1.73 (m, 5H), 1.60 – 1.56 (m, 1H).	449,0	В

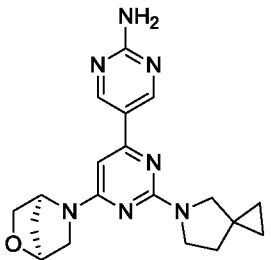
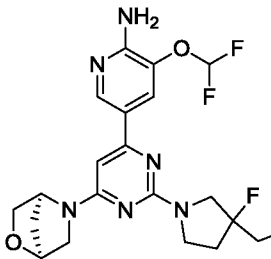
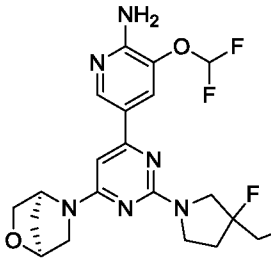
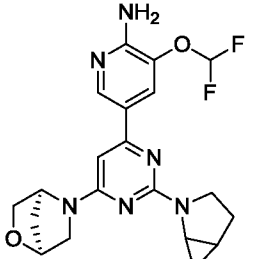
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
435	0,00574	 3-(дифторметокси)-5-[2- [тетрагидрофуран-3-ил]-6-[(1S,4S)-2- тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.62 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 5.35 – 5.31 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.23 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 2H), 3.97 – 3.95 (m, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.50 – 2.28 (m, 3H), 2.06 – 2.03 (m, 1H).	421,9	S
436	0,00792	 3-(дифторметокси)-5-[2- [тетрагидрофуран-3-ил]-6-[(1S,4S)-2- тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 3H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.43 – 2.41 (m, 1H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 2.02 (m, 1H).	421,9	S
437	0,0101	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3- дифторпирролидин-1-ил)-6-(3- пиразол-1-илазетидин-1- ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.49 (br s, 2H), 6.36 – 6.26 (m, 2H), 5.49 – 5.35 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 8.6, 8.6 Гц, 2H), 4.30 (dd, J = 9.3, 5.4 Гц, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 2H).	465,1 8	B

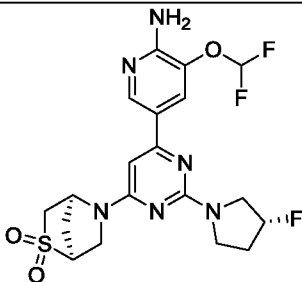
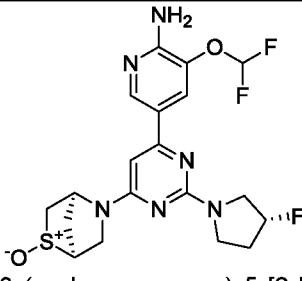
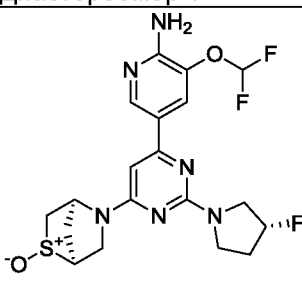
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
438	0,012	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.40 (br s, 2H), 6.34 – 6.13 (m, 1H), 5.04 – 4.80 (m, 1H), 4.77 – 4.57 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 3.78 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Гц, 3H).	419,2	A
439	0,00262	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.58 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.40 (br s, 2H), 6.34 – 6.13 (m, 1H), 5.04 – 4.80 (m, 1H), 4.77 – 4.57 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 3.78 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Гц, 3H).	419,2	A
440	0,00535	 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторэтил)-2,5-дифтор-1-метилпирролидин-1-ил]-2-пиридин-2-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 7.94 – 5.66 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.10 – 4.91 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 2H),	435,1	B

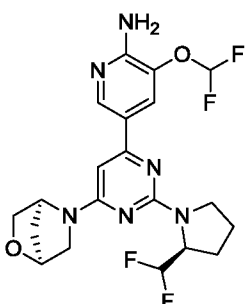
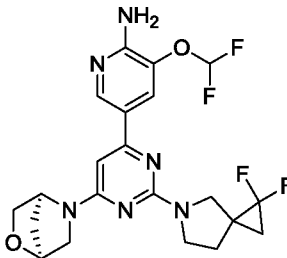
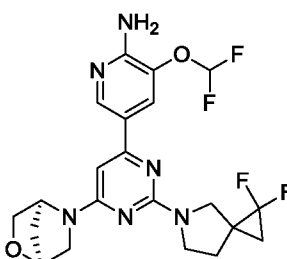
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	3.41 – 3.38 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 2H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H).		
441	0,00199	 5-[2-[5,5-дифтор-3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.60 – 3.38 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 6H).	467,1	В
442	0,0111	 5-[2-[5,5-дифтор-3-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.60 – 3.36 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 6H).	467,1	В
443	0,00235	 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.87 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 6.01 – 5.71 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.71 – 3.43 (m, 6H), 3.30 – 2.73 (m, 4H), 2.24 – 1.84 (m, 4H), 1.58 (t, J = 20.8 Гц, 3H).	500,2	В

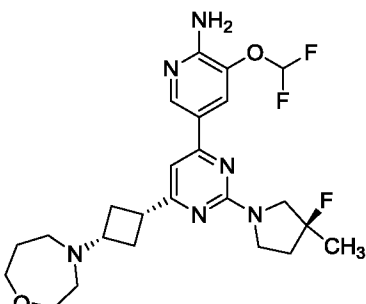
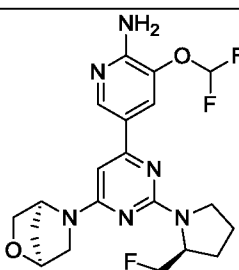
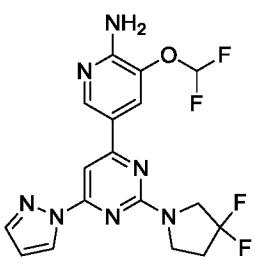
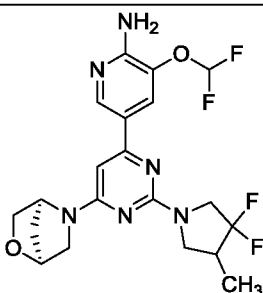
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
444	0,00091	 5-[6-[(1S,4S)-5-(2,2-дифторэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 6.01 – 5.71 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.71 – 3.43 (m, 6H), 3.30 – 2.73 (m, 4H), 2.24 – 1.84 (m, 4H), 1.58 (t, J = 20.8 Гц, 3H).	500,2	В
445	0,0207	 3-(диформетокси)-5-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.54 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.10 – 4.91 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 4H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.04 – 1.61 (m, 6H).	455,2	В
446	0,0181	 3-(диформетокси)-5-[2-(4-фтор-1-пиперидил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.54 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 3H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 6H).	437,2	В
447	0,0101	 3-(диформетокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-метил-[тетрагидрофуран-3-ил]амино]азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.47 (br s, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.77 (m, 5H), 3.77 – 3.48 (m, 6H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96	498,2 2	В

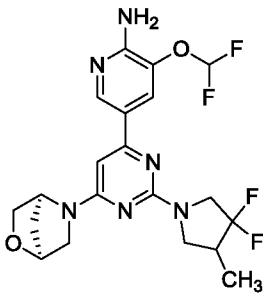
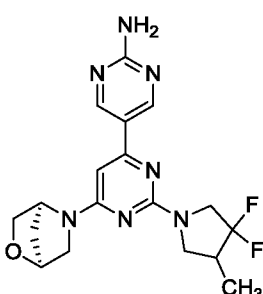
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		Энантиомер 1	– 1.71 (m, 2H).		
448	0,0144	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-метил-[тетрагидрофуран-3-ил]амино]азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.57 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.9 Гц, 1H), 6.47 (br s, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.77 (m, 5H), 3.77 – 3.48 (m, 6H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 – 1.71 (m, 2H).	498,2 2	В
449	0,00092	 5-[2-[цис-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.16 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.42 (br s, 2H), 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 3H), 3.66 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.46 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 20.3, 8.9 Гц, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.56 – 0.48 (m, 1H).	417,1 8	А
450	0,00555	 5-[2-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 3.50 (s, 4H), 1.95 – 1.73 (m, 4H), 0.65 – 0.59 (m, 4H).	431,2	В

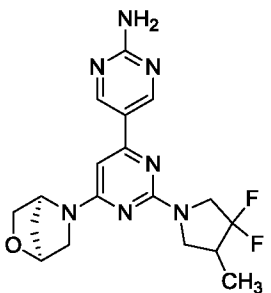
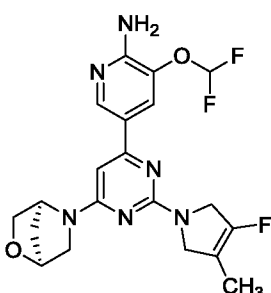
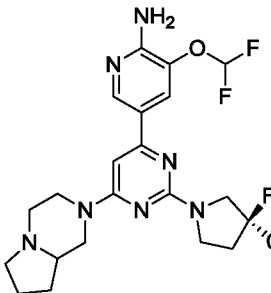
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
451	0,0255	 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 4H), 2.15 – 1.85 (m, 4H), 0.65 – 0.58 (m, 4H).	366,2	В
452	0,00292	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 4H), 3.77 – 3.66 (m, 4H), 3.52 – 3.49 (m, 5H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	467,1	А
453	0,00789	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 5H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	467,1	А
454	0,00667	 5-[2-цис-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.59 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.16 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.42 (br s, 2H), 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 3H), 3.66 (d, J = 7.3 Гц, 1H),	417,2	А

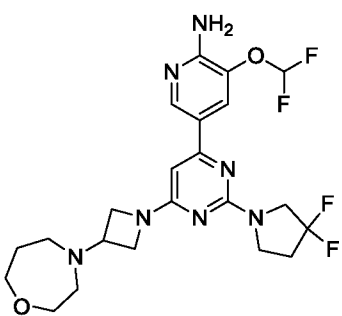
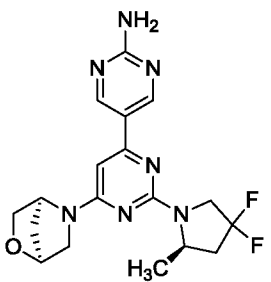
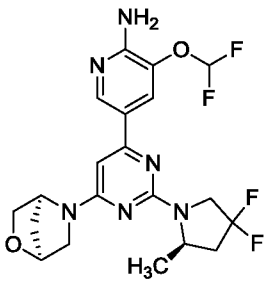
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	3.46 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 20.3, 8.9 Гц, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.56 – 0.48 (m, 1H).		
455	0,0082	 (1S,4S)-5-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептана 2,2-диоксид	ЯМР нет	471,2	В
456	0,00405	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,2S,4S)-2-оксидо-2-тионий-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	ЯМР нет	455,2	В
457	0,0104	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-[(1S,2R,4S)-2-оксидо-2-тионий-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	ЯМР нет	455,2	В

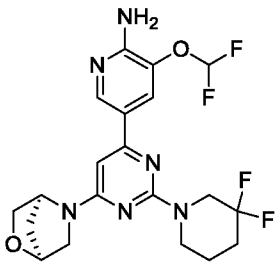
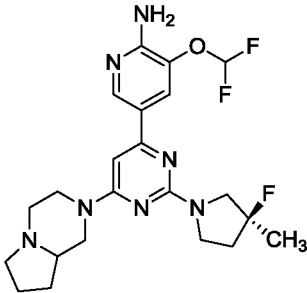
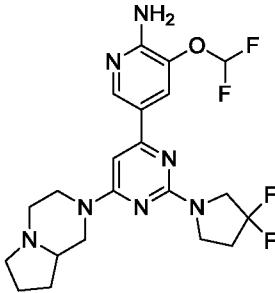
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
458	0,00498	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(2S)-2-(дифторметил)пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.62 – 6.25 (m, 4H), 5.05 – 4.89 (m, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.48 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.16 – 1.86 (m, 6H).	455,2	A
459	0,00432	 5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 4.93 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 4H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 3.63 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.39 (m, 2H).	467,2	B
460	0,0112	 5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.48 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 3.82 – 3.80 (m, 4H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.54 – 3.50 (m, 1H), 3.44 – 3.42 (m, 2H), 2.18 – 2.16 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 3H), 1.45 – 1.39 (m, 2H).	467,2	B

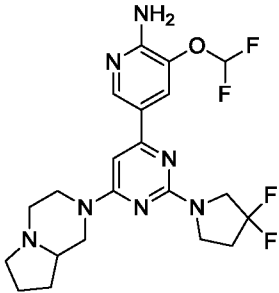
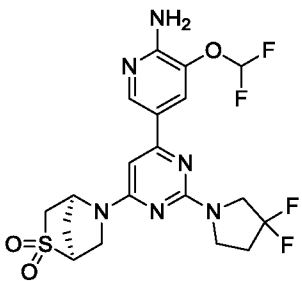
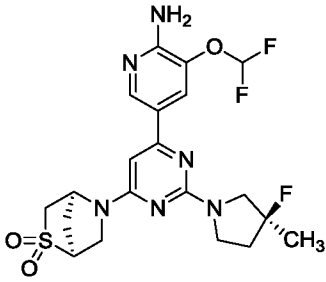
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
461	0,00114	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[3-(1,4-оксазепан-4-ил)-цис-циклобутил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 5H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 2H), 2.40 – 1.88 (m, 6H), 1.61 (d, J = 15.2 Гц, 3H).	493,0	Т
462	0,00574	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(2S)-2-(фторметил)пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	ЯМР нет	437,2	А
463	0,185	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-пиразол-1-ил-пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.76 – 8.67 (m, 2H), 8.07 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.68 – 6.55 (m, 1H), 4.08 (t, J = 13.2 Гц, 2H), 3.88 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H).	410,2	В
464	0,00296	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3,3-дифтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-пиразол-1-ил-пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.61 – 6.13 (m, 3H), 5.12 – 4.94 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 3H), 3.82 –	455,2	А

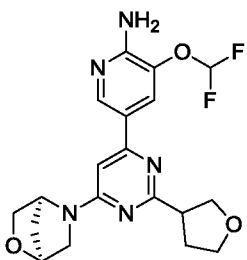
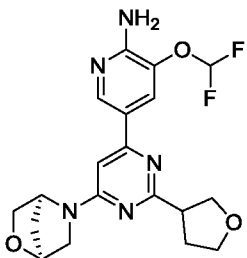
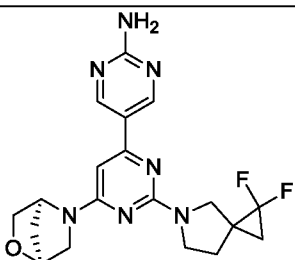
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		4-метил-пирролидин-1-ил]-6- [(1S,4S)-2-окса-5- азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Гц, 3H).		
465	0,00202	 3-(дифторметокси)-5-[2-[3,3-дифтор- 4-метил-пирролидин-1-ил]-6- [(1S,4S)-2-окса-5- азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.61 – 6.13 (m, 3H), 5.12 – 4.94 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 3H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Гц, 3H).	455,2	A
466	0,0135	 5-[2-[3,3-дифтор-4-метил- пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса- 5-азабицикло[2.2.1]гептан-5- ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2- амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.72 – 6.08 (m, 1H), 5.17 – 4.80 (m, 1H), 4.76 – 4.55 (m, 1H), 4.09 – 3.81 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 7.3, 1.0 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Гц, 3H).	390,2	A

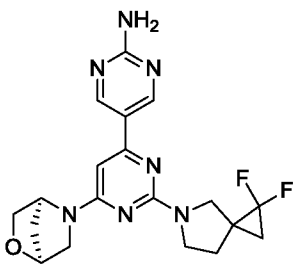
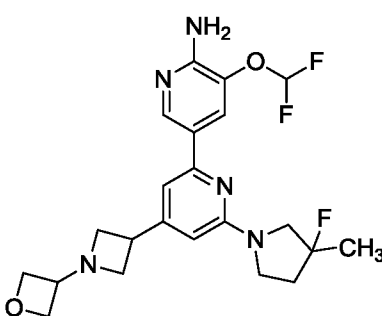
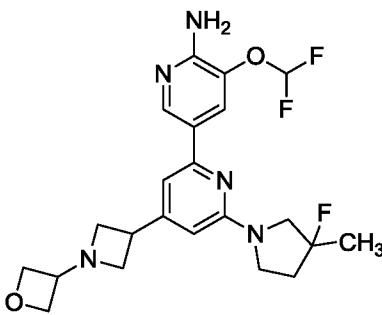
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
467	0,0237	 5-[2-[3,3-дифтор-4-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.72 – 6.08 (m, 1H), 5.17 – 4.80 (m, 1H), 4.76 – 4.55 (m, 1H), 4.09 – 3.81 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 7.3, 1.0 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.62 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Гц, 3H).	390,2	А
468	0,00284	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-4-метил-2,5-дигидропиррол-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.56 – 6.08 (m, 3H), 5.13 – 4.88 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.42 – 4.06 (m, 4H), 3.78 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.51 – 3.31 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (s, 3H).	435,2	А
469	0,00374	 5-[6-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиазин-2-ил]-2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиримидин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.73 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.16 – 3.13 (m, 3H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 4H), 1.92 – 1.91 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 4H).	464,1	В

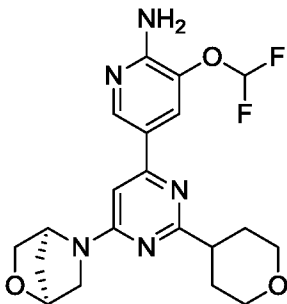
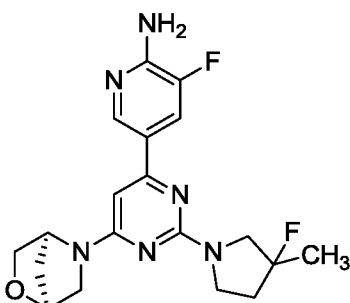
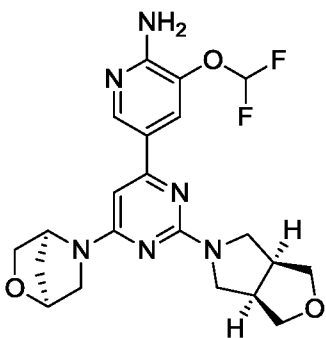
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
470	0,00768	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[3-(1,4-оксазепан-4-ил)азетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.13 – 4.11 (m, 2H), 3.97 – 3.74 (m, 10H), 3.57 – 3.56 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 4H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 1.95 – 1.91 (m, 1H).	498,2	В
471	MPH	 5-[2-[(2R)-4,4-дифтор-2-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.92 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.78 – 5.99 (m, 1H), 5.17 – 4.83 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 28.0, 13.4 Гц, 1H), 3.87 (dd, J = 24.5, 12.5 Гц, 1H), 3.78 (dd, J = 7.2, 1.1 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.3 Гц, 3H).	390,1 9	А
472	MPH	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(2R)-4,4-дифтор-2-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.60 – 6.02 (m, 3H), 5.10 – 4.87 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 27.8, 13.2 Гц, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 7.4, 1.2 Гц, 1H), 3.67 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.44 –	455,1 8	А

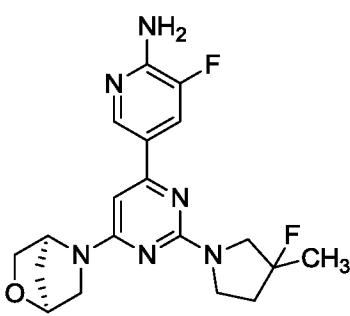
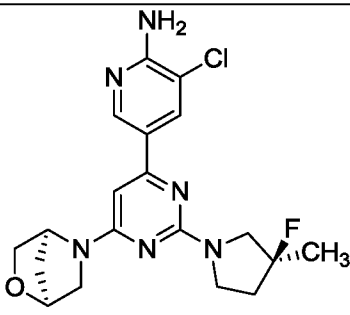
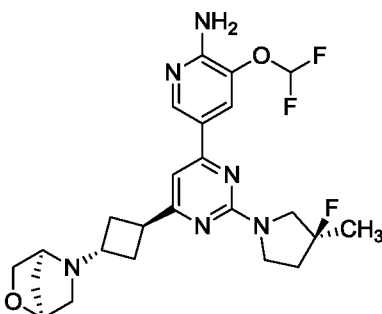
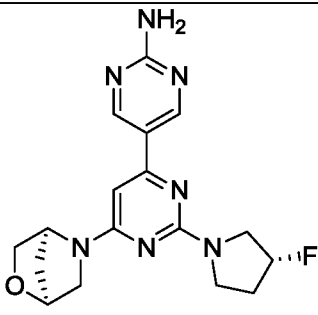
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			3.32 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.3 Гц, 3H).		
473	0,00206	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.49 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.02 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 4H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.76 (m, 2H).	455,2	В
474	0,00192	 5-[6-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил]-2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.73 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 3H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 4H), 1.92 – 1.91 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 4H).	464,1	В
475	0,00626	 5-[6-[(8a)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 1H), 2.47 – 2.41	468,2	В

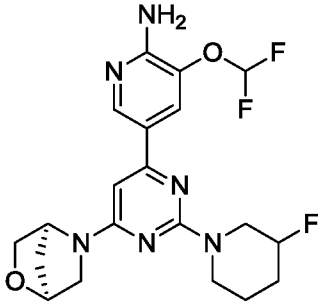
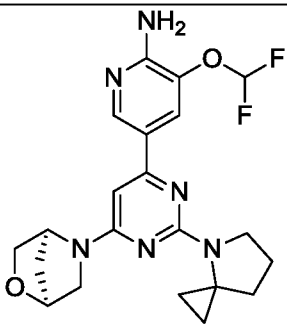
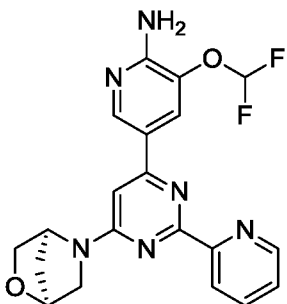
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	(m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 3H), 1.79 – 1.77 (m, 1H), 1.55 – 1.53 (m, 1H).		
476	0,0159	 5-[6-[(8a)-3,4,6,7,8,8a-гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиазин-2-ил]-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 3H), 1.93 – 1.91 (m, 1H), 1.53 – 1.49 (m, 1H).	468,2	В
477	0,00924	 (1S,4S)-5-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан 2,2-диоксид	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.85 – 3.81 (m, 3H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.39 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 2.73 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 2.51 – 2.44 (m, 3H).	489,1	В
478	0,00334	 (1S,4S)-5-(6-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((S)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептан 2,2-диоксид	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.55 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.16 (brs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.67	485,1	В

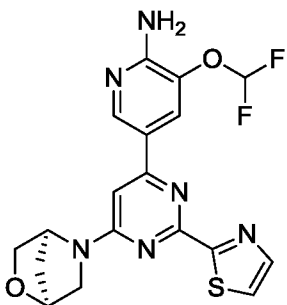
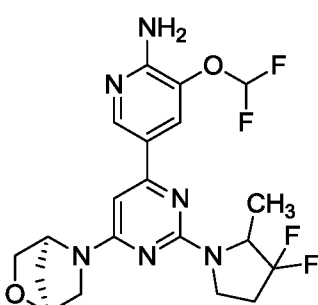
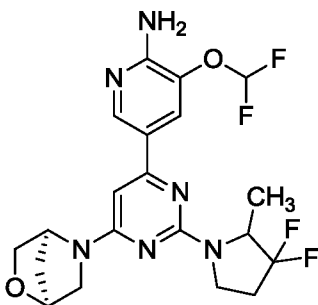
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		азабицикло[2.2.1]гептан 2,2-диоксид	(m, 1H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 2.70 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 2.46 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 2.29 – 2.27 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.60 (d, J = 20.8 Гц, 3H).		
479	0,020	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[тетрагидрофуран-3-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.63 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 6.35 (brs, 1H), 5.35 – 5.05 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.21 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 2H).	405,9	S
480	0,0182	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-[тетрагидрофуран-3-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.36 (brs, 1H), 5.45 – 4.98 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.21 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 3H), 3.59 – 3.45 (m, 3H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H).	405,9	S
481	0,0107	 5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.06 – 5.00 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 4H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.47 (m, 2H), 2.23 –	402,2	B

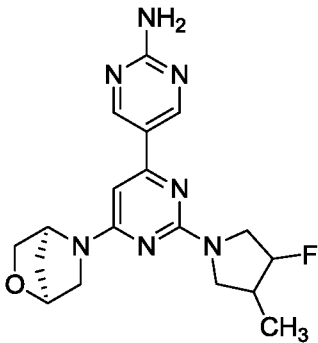
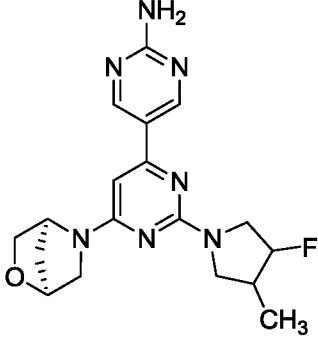
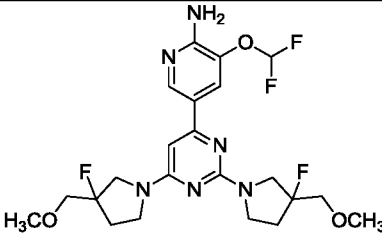
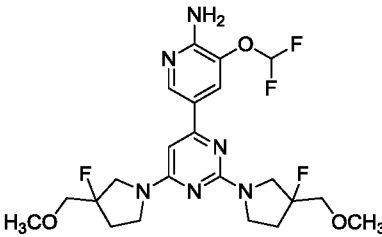
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		амин Диастереомер 1	2.15 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 3H), 1.42 – 1.37 (m, 2H).		
482	0,0101	 5-[2-[2,2-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 4H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 2H).	402,2	В
483	0,00737	 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t, J _{HF} = 73.2 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.57 (m, 2H), 3.82–3.76 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d, J _{HF} = 20.4 Гц, 3H)	449,9	Р
484	0,0425	 3-(дифторметокси)-5-[6-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-4-[1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил]-2-пиридил]пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.57 (t, J _{HF} = 73.6 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 2H), 3.82–3.79 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (d, J _{HF} = 20.4 Гц, 3H).	449,9	Р

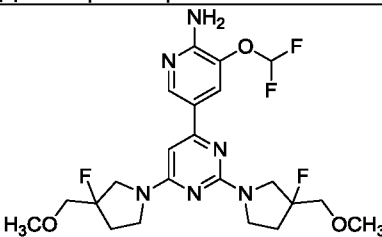
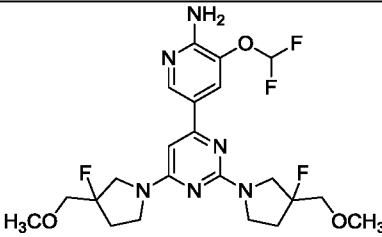
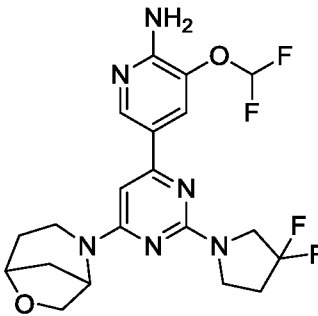
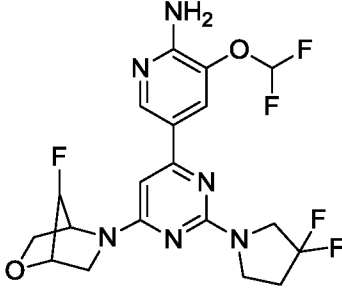
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
485	0,013	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-тетрагидропиран-4-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.60 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 4H), 2.96 – 2.94 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 6H).	420,1	S
486	0,0472	 3-фтор-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.30 – 5.07 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.72 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 2.95 (m, 3H), 1.68 (d, J = 20.4 Hz, 3H).	389,2	B
487	0,0165	 5-[2-[(3aS,6aR)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 4H), 3.57 – 3.40 (m, 2H), 3.03 – 3.02 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H).	447,1	B

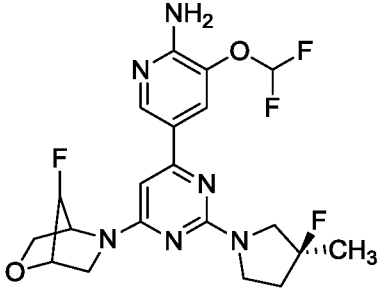
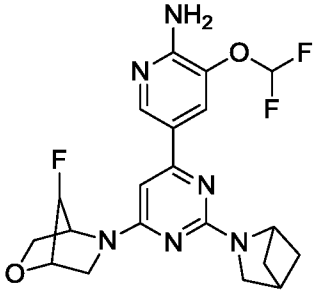
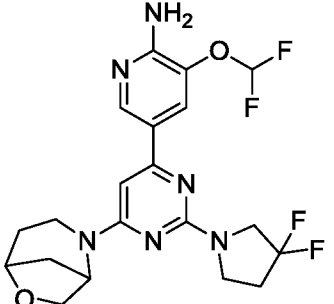
№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
488	0,0112	 3-фтор-5-[2-[3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 4H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.60 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	389,2	В
489	0,013	 3-хлор-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 4H), 3.66 – 3.48 (m, 5H), 2.24 – 1.96 (m, 5H), 1.58 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	405,1	А
490	0,00235	 3-(дифторметокси)-5-[2-[(3S)-3-фтор-3-метил-пирролидин-1-ил]-6-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]циклобутил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 5H), 3.80 – 3.54 (m, 5H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 3H), 2.37 – 2.35 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.66 (d, J = 20.4 Гц, 3H).	491,2	Т
491	0,0745	 5-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.42 – 5.20 (m, 4H), 4.73 (s, 1H), 4.04 – 3.81 (m, 4H), 3.71 – 3.50 (m, 4H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 3H).	357,9	А

№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин			
492	0,00583	 3-(дифторметокси)-5-[2-(3-фтор-1-пиперидил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин Смесь диастереомеров	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.49 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.45 – 3.43 (m, 2H), 2.10 – 1.80 (m, 6H).	437,2	A
493	0,0062	 5-[2-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметокси)пиримидин-2-амин	ЯМР нет	431,2	B
494	0,00796	 3-(дифторметокси)-5-[6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-2-(2-пиридил)пиримидин-4-ил]пиримидин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.1 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 73.7 Гц, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 5.45 – 4.98 (m, 1H), 4.85 – 4.67 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.65 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H).	413,2	Z

№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
495	0,00463	 5-(6-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(тиазол-2-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 73.1 Гц, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.32 – 5.03 (m, 1H), 4.86 – 4.58 (m, 1H), 3.85 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 3.72 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.63 – 3.41 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 2H).	419,1 1	АА
496	0,0125	 5-(6-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(3,3-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.47 (m, 3H), 5.12 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 1H), 3.84 – 3.52 (m, 4H), 3.47 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.30 (dd, J = 6.5, 2.8 Гц, 3H).	455,2	В
497	0,0004	 5-(6-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(3,3-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 6.47 (m, 3H), 5.12 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 1H), 3.84 – 3.52 (m, 4H), 3.47 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.30 (dd, J =	455,2	В

№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
			6.5, 2.8 Гц, 3H).		
498	0,0654	 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(цис-3-фтор-4-метилпирролидин-1-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.00 – 3.71 (m, 5H), 3.52 – 3.24 (m, 3H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Гц, 3H).	371,9	A
499	0,0234	 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(цис-3-фтор-4-метилпирролидин-1-ил)-[4,5'-бипиримидин]-2'-амин Диастереомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.25 – 5.00 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.09 – 3.70 (m, 5H), 3.52 – 3.24 (m, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Гц, 3H).	371,9	A
500	0,00185	 5-(2,6-бис(3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Диастереомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.49 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	B
501	0,00787	 5-(2,6-бис(3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.48 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	B

№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Спосо б
		Диастереомер 2			
502	0,00501	 5-(2,6-бис(3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.48 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	В
503	0,0184	 5-(2,6-бис(3-фтор-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Диастереомер 4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.48 (s, 6H), 2.31 – 2.10 (m, 4H).	501,2	В
504	0,00165	 5-(6-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(диформетокси)пиридин-2-амин Энантиомер 1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.53 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.63 – 4.61 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 5H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.40 – 3.56 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 1H).	455,2	В
505	0,00809	 3-(диформетокси)-5-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-((1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.16 (d, J = 57.6 Гц, 1H), 5.09 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.23 – 4.21 (m, 1H), 4.06 – 3.83 (m, 5H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H).	458,9	В

№	DLK K _i (мкМ)	Структура	¹ H ЯМР	МС [МН] ⁺	Способ
		ил)пиримидин-4-ил)пиридин-2-амин			
506	0,00262	 3-(дифторметокси)-5-(2-((S)-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-6-((1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-4-ил)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.16 (d, J = 57.6 Гц, 1H), 4.93 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 3H), 3.73 – 3.51 (m, 4H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Гц, 3H).	454,9	В
507	0,00819	 5-(2-(2-азабicyclo[2.1.1]гексан-2-ил)-6-((1S,4S)-7-фтор-2-окса-5-азабicyclo[2.2.1]гептан-5-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.57 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.13 (d, J = 57.6 Гц, 1H), 4.92 (s, 4H), 4.55 (s, 1H), 4.22 – 4.21 (m, 1H), 4.09 – 4.07 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 2.94 – 2.93 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 2H).	434,8	В
508	0,00408	 5-(6-(6-окса-2-азабicyclo[3.2.1]октан-2-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин Энантиомер 2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (t, J = 73.6 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 7H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H).	455,1	В

Пример 3

Анализ ингибирования DLK с помощью резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET; от англ. “time-resolved

fluorescence resonance energy transfer”): реакционные смеси для DLK киназы (20 мкл), содержащие 5 нМ DLK, меченной на N-конце глутатион-S-трансферазой (GST) (аминокислоты каталитического домена 1-520) (Carna Bioscience), 40 нМ субстрата МКК4 K131M, меченого на N-конце HIS-меткой, и 30 мкМ АТФ в буфере

5 для киназной реакции (50 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновая кислота (ГЭПЭС), pH 7,5, 0,01% Тритон X-100, 0,01% бычьей γ -глобулины, 2 мМ дитиотрейтол (ДТТ), 10 мМ $MgCl_2$ и 1 мМ ЭГТА) и тестируемое соединение, серийно разведенное 1:3, начиная с 20 мкМ, инкубировали при температуре окружающей среды в течение 60 минут в 384-луночном планшете OptiPlate

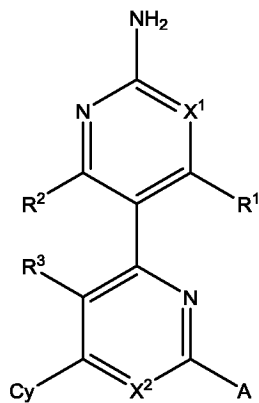
10 (Perkin Elmer). Для гашения киназных реакций и обнаружения фосфорилированного субстрата МКК4 к реакционной смеси добавляли 15 мкл смеси TR-FRET антитела, содержащей 2 нМ антитело против фосфорилированной МКК4, меченное криптатом европия (Cisbio), и 23 нМ антитело против HIS, меченное D2 (Cisbio) в идентифицирующем буфере (25 мМ

15 Трис pH 7,5, 100 мМ NaCl, 100 мМ ЭДТА, 0,01% Твин-20 и 200 мМ KF). Идентифицирующую смесь инкубировали в течение 3 часов при температуре окружающей среды, и TR-FRET идентифицировали с помощью сканирующего спектрофотометра для прочтения планшетов с множественными метками EnVision (Perkin-Elmer), используя метку LANCE/DELFIА Dual Enh от Perkin-Elmer

20 (фильтр возбуждения: UV2 (TRF) 320 и фильтры испускания: APC 665 и Europium 615). Соединения формулы I-I или I, представленные в таблице 1 в примере 1, ингибировали киназу DLK с константами ингибирования K_i в микромолярном диапазоне (мкМ).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

5

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 , R^2 и R^3 каждый представляют собой H;

X^1 представляет собой C- R^4 , где R^4 представляет собой $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ галогеналкил, где L^1 представляет собой -O-;

X^2 представляет собой N;

10

A представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил, замещенный заместителями R^A в количестве от 0 до 5, где каждый R^A представляет собой F; и

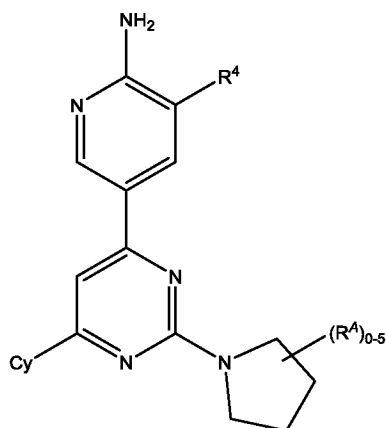
Cy представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкил.

2. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой дифторметокси.

15

3. Соединение по п. 1, где A представляет собой пирролидин.

4. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую структуру:



5. Соединение по любому из пп. 3-4, где А замещен одним или двумя заместителями R^A .

5

6. Соединение по любому из пп. 3-5, где А замещен двумя заместителями R^A .

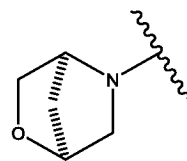
7. Соединение по п. 1, где А представляет собой дифторпирролидин.

10

8. Соединение по п. 1, где Су представляет собой 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан.

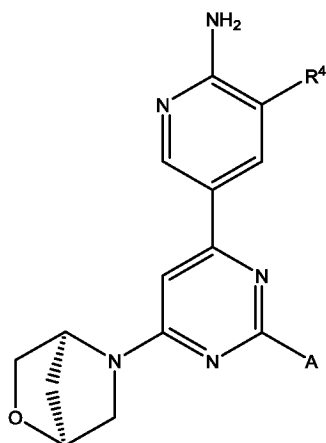
9. Соединение по п. 1, где Су представляет собой (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан.

15



10. Соединение по п. 1, где Су представляет собой

11. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую структуру:



12. Соединение по п. 1, где А представляет собой пирролидин, и Су представляет собой 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан.

5

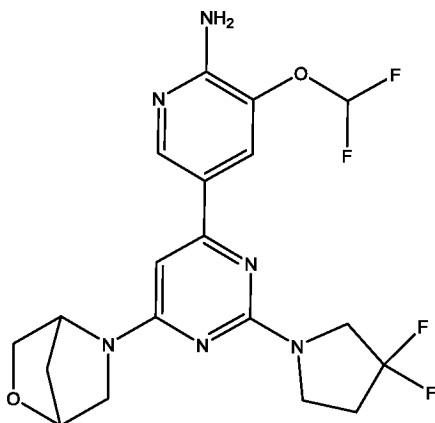
13. Соединение по п. 1, где R⁴ представляет собой дифторметокси, А представляет собой пирролидин, и Су представляет собой 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан.

10

14. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой 3-(дифторметокси)-5-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиримидин-4-ил]пиридин-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль.

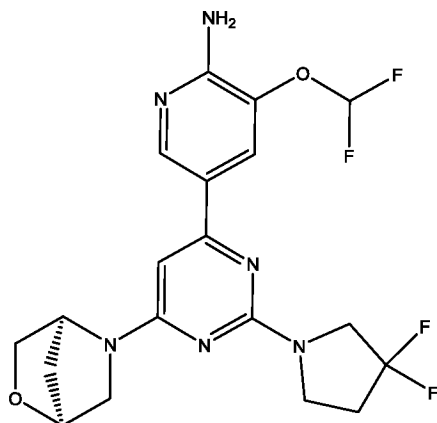
15

15. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из
 5 пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически
 приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

18. Способ лечения нейродегенеративного состояния или повреждения
 10 нервной системы у пациента, включающий введение пациенту терапевтически
 эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16.

19. Способ по п. 18, где нейродегенеративное состояние представляет собой
 прогрессирующую мышечную атрофию.

15 20. Способ по п. 19, где прогрессирующая мышечная атрофия представляет
 собой боковой амиотрофический склероз.

201732471

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/076654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401; C07D403; A61K31; A61P25

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRSABS, CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, Registry(STN on the web), HOFFMANN-LA ROCHE, biheteroaryl, neurodegenerative, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007084786A1 (NOVARTIS AG., ET AL.) 26 July 2007 (2007-07-26) the whole document	1-42
X	WO 2008098058A1 (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC., ET AL.) 14 August 2008 (2008-08-14) compounds with rn: 1045860-88-5, 1045860-87-4, 1045860-86-3, 1045860-85-2, 1045860-84-1, 1045860-83-0, 1045860-82-9, 1045860-81-8, 1045860-80-7; the whole document	1-42
X	WO 2009066084A1 (HOFFMANN-LA ROCHE AG., ET AL.) 28 May 2009 (2009-05-28) compounds with rn: 1155306-13-0, 1155306-03-8, 1155306-02-7, 1155305-64-8, 1155305-63-7, 1155305-57-9, 1155305-02-4, 1155305-00-2, 1155304-99-6, 1155304-93-0, 1155304-81-6, 1155304-79-2, 1155304-77-0, 1155304-76-9; the whole document	1-42
X	WO 201114275A1 (UNIVERSITY OF BASEL, ET AL.) 22 September 2011 (2011-09-22) compounds with rn: 1334724-48-9, 1334724-47-8, 1334724-36-5, 1334724-35-4, 1334724-13-8, 1334724-11-6	1-42

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

08 July 2014

Date of mailing of the international search report

30 July 2014

Name and mailing address of the ISA/

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE
P.R.CHINA(ISA/CN)
6,Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing
100088 China

Authorized officer

LI,Xiang

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No. (86-10)82246750

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/076654

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010049481A1 (NOVARTIS AG., ET AL.) 06 May 2010 (2010-05-06) the whole document	1-42
A	WO 2012122383A2 (AVILA THERAPEUTICS, INC., ET AL.) 13 September 2012 (2012-09-13) the whole document	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/076654

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **28-42**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Although claims 28-42 are directed to a method of treating neurodegenerative diseases or disorders, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/076654

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2007084786A1	26 July 2007	SM AP200800048A	13 August 2008
		PE 13222007A1	27 January 2008
		EP 2261223A1	15 December 2010
		HN 2008001144A	08 April 2011
		US 8563549B2	22 October 2013
		PT 1984350E	11 November 2010
		SV 2008002984A	17 August 2010
		HK 1122031A1	31 December 2010
		HR P20100603T1	31 December 2010
		CN 101389622B	17 April 2013
		GT 200800143A	11 June 2009
		AT 478064T	15 September 2010
		NZ 569771A	29 July 2011
		MY 144233A	15 August 2011
		ES 2351172T3	01 February 2011
		CN 101389622A	18 March 2009
		MA 30208B1	02 February 2009
		IL 192763A	30 April 2013
		TW 201315723A	16 April 2013
		DK 2261223T3	23 September 2013
		US 2012225859A1	06 September 2012
		US 8217035B2	10 July 2012
		NO 20083389A	19 September 2008
		EA 200801680A1	30 December 2008
		DE 602007008529D1	30 September 2010
		KR 20080096776A	03 November 2008
		SI 1984350T1	31 December 2010
		EP 1984350A1	29 October 2008
		AU 2007206048B2	21 April 2011
		JO 2660B	17 June 2012
		SI 2261223T1	30 October 2013
		ME P3908A	10 February 2010
		HR P20130796T1	30 September 2013
		EA 018083B1	30 May 2013
		RS 52928B	28 February 2014
		AR 059087A1	12 March 2008
		BR PI0707189A2	26 April 2011
		JP 2009527464A	30 July 2009
		EP 2261223B1	12 June 2013
		UA 96284C2	25 October 2011
		TW 200808786A	16 February 2008
		EC SP088630A	29 August 2008
		AU 2007206048A1	26 July 2007
		GE P20115147B	25 January 2011
		CA 2636993C	25 February 2014
		RS 51548B	30 June 2011
		SM P200800048B	14 July 2009
		DK 1984350T3	15 November 2010
		EP 1984350B1	18 August 2010
WO 2008098058A1	14 August 2008	AU 2008213808B2	10 November 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/076654

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MX 2009008341A	12 August 2009
		AU 2008213808A8	24 September 2009
		EP 2118087B1	28 March 2012
		AT 551334T	15 April 2012
		JP 2010518107A	27 May 2010
		CA 2675558A1	14 August 2008
		US 2010048547A1	25 February 2010
		ES 2381895T3	01 June 2012
		CN 101711241A	19 May 2010
		EP 2118087A1	18 November 2009
		AU 2008213808A1	14 August 2008
		US 8173647B2	08 May 2012
		EA 200901065A1	26 February 2010
		KR 20090108124A	14 October 2009
WO 2009066084A1	28 May 2009	None	
WO 2011114275A1	22 September 2011	AU 2011228703A1	20 September 2012
		MX 2012010655A	05 October 2012
		RU 2012143689A	20 April 2014
		US 2013040934A1	14 February 2013
		GB 201004200D0	28 April 2010
		SG 184062A1	30 October 2012
		CA 2791737A1	22 September 2011
		JP 2013522286A	13 June 2013
		EP 2547684A1	23 January 2013
		CN 102939292A	20 February 2013
		KR 20130086520A	02 August 2013
WO 2010049481A1	06 May 2010	KR 20110090911A	10 August 2011
		JP 2012506898A	22 March 2012
		MX 2011004585A	01 June 2011
		AU 2009309616B2	13 February 2014
		EP 2349275A1	03 August 2011
		CN 102202668A	28 September 2011
		CA 2736361A1	06 May 2010
		US 2011195966A1	11 August 2011
		AU 2009309616A2	07 July 2011
		RU 2011121508A	10 December 2012
		AU 2009309616A1	06 May 2010
WO 2012122383A2	13 September 2012	EP 2683243A2	15 January 2014
		JP 2014511395A	15 May 2014
		WO 2012122383A3	27 December 2012
		US 2012258967A1	11 October 2012
		AU 2012225382A1	10 October 2013
		CA 2829558A1	13 September 2012
		CN 103501610A	08 January 2014